



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 046 925 A1** 2008.04.03

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 046 925.9**

(22) Anmeldetag: **29.09.2006**

(43) Offenlegungstag: **03.04.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61B 18/20** (2006.01)

**A61B 17/94** (2006.01)

**A61F 9/008** (2006.01)

**A61B 1/00** (2006.01)

(71) Anmelder:

**JenLab GmbH, 07745 Jena, DE**

(72) Erfinder:

**König, Karsten, 66119 Saarbrücken, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

**DE 101 48 783 A1**

**DE 100 65 146 A1**

**US2002/00 43 636 A1**

**US 59 93 438 A**

**US 50 34 613**

**WO 98/38 907 A1**

**WO 06/37 236 A1**

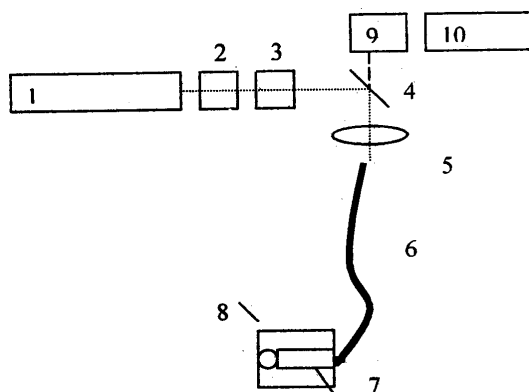
**WO 03/59 563 A2**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren und Anordnung zur Laser-Endoskopie für die Mikrobearbeitung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Laser-Endoskopie für die Mikrobearbeitung. Die Aufgabe der Erfindung, ein endoskopisches System und ein Verfahren für die präzise Bearbeitung mit einer Präzision von weniger als einem Millimeter bereitzustellen, wird dadurch gelöst, dass Laserpulse einer Pulsenergie von 0.05 nJ bis 100 µJ eines Femtosekundenlasers in ein endoskopisches optisches System, bestehend aus einem Transmissionsystem mit geringem Durchmesser von 0.005 mm bis 6 mm und einer objektseitig angeordneten Miniaturoptik mit einer hohen numerischen Apertur größer 0.55 eingekoppelt und auf einen Beleuchtungspot von weniger als 10 µm fokussiert wird, und dass diese Laserpulse Multiphotonenprozesse in Form einer Targetionisierung, optischen Durchbruch und Plasmabildung bei transienten Intensitäten von mehr als 100 GW/cm<sup>2</sup> auslösen, die für eine endoskopische Mikrobearbeitung mit einer Genauigkeit unter 100 µm genutzt werden können, ohne dass signifikante kollaterale Schäden auftreten und dass zudem die vom Target ausgesendete Plasmastrahlung sowie weitere vom Target emittierte Lumineszenz bildgebend detektiert wird.



**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung für die Endoskopie auf der Basis von Multiphotonen-Prozessen mittels intensiver Laserstrahlung auf der Basis von Femtosekunden-Lasertechnik. Die Strahlung des Femtosekunden-Lasers wird mit einer Miniaturoptik hoher numerischer Apertur auf das Target mit einem geringen Beleuchtungsspot fokussiert. Durch die Applikation hoher transientser Lichtintensitäten werden Bearbeitungsprozesse, z:B. Materialabtragungen, Schneideffekte und Bohrungen, ausgelöst. Durch die hohe Präzision können Eingriffe im Bereich kleiner ein Millimeter, wie z:B. die optische Inaktivierung einer einzelnen biologischen Zelle in einem Zellverband, ohne kollaterale Schaden realisiert werden. Das Verfahren und die Anordnung kann mit einer analytischen optischen Endoskopie kombiniert werden, wobei die vom Target emittierte optische Strahlung in Form von reflektierter, gestreuter und fluoreszierender Strahlung sowie von Second Harmonic Generation (SHG), Third Harmonic Generation (THG), Raman und CARS- Strahlung sowie Plasmalumineszenz für die Analyse genutzt werden kann. Durch Verschiebung des Laserfokus kann die optische Bearbeitung und die Analyse im Targetinneren ohne eine notwendige Zerstörung der Targetoberfläche erreicht werden. Das Verfahren und die Anordnung eignen sich insbesondere für die präzise Bearbeitung von biologischen Targets, wie die optische Inaktivierung unerwünschter Zellen in einem Zellverband, die Bearbeitung von Implantaten, die kontrollierte Wirkstoffabgabe, die präzise Bearbeitung des Augenhintergrundes und der Augenlinse, die Kieferchirurgie, die HNO-Chirurgie, die Gefäßchirurgie, Lymphknotenentherapie, Herzchirurgie, Neurochirurgie, Stammzellentherapie und Tumorthherapie.

**[0002]** Strahlung von Femtosekundenlasern wird bislang vorwiegend im diagnostischen Bereich eingesetzt. Insbesondere wird die mittels naher infraroter (NIR) Femtosekundenlaserstrahlung induzierte Zweiphotonenfluoreszenz (Patent US 5.034.613) und SHG für eine dreidimensionale Mikroskopie biologischer Objekte genutzt. Zudem werden Femtosekundenlaser für die Diagnostik mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) eingesetzt (WO/1998/038907, PCT/US1998/004364).

**[0003]** NIR-Femtosekundenlaser für die optische Bearbeitung mit einer Präzision im Sub-Millimeterbereich werden bislang lediglich für die Corneabehandlung (z.B. EP 1470623 A2 DE 10148783 A1, US 5.993.438) kommerziell eingesetzt. Dabei werden Multiphotonen-Prozesse wirksam, die zu einer Ionisierung des Targets, einem optischen Durchbruch, einer Plasmabildung und zur Entstehung disruptiver Prozesse wie die Ausbildung und den Zerfall von Kavitätsblasen und die Generation von Schockwellen führen und für eine Materialbearbeitung genutzt wer-

den können. Durch die beugungsbegrenzte Fokussierung der Laserstrahlung mit Fokussieroptiken einer hohen NA  $> 1$  auf Beleuchtungsspots unter einem Mikrometer Durchmesser reichen NIR-Laserpulse geringer Nanojoule-Pulsenergie aus, um den Schwellwert für den optischen Durchbruch im typischen Bereich um  $1 \text{ TW/cm}^2$ , um Materialbearbeitungen vorzunehmen. Es wurde demonstriert, dass durch die Anwendung von multiplen  $\sim 1 \text{ nJ}$  Pulsen, Schneidwirkungen und Bohrungen im Sub-200 Nanometerbereich ohne Kollateralschäden realisiert werden können (König et al. Optics Express. 10(2002)171-176, König et al. Med. Laser Appl. 20(2005)169-184).

**[0004]** Zusätzlich zur medizinischen Anwendung im Bereich der Behandlung des vorderen Augenabschnittes existieren Femtosekundenlaser-Anordnungen für die präzise Oberflächenbearbeitung von Halbleitern und anderen Werkstoffen (LeHarzic et al. Optics Express 13(2005)6651-6656).

**[0005]** Es existiert eine Patentanmeldung zur Analyse und optischen Bearbeitung von pigmentierten Hauttumoren mittels intensiver NIR Femtosekundenlaserstrahlung und Fokussieroptiken hoher numerischer Apertur (NA) (DE 10065146.1-35). Der Einsatz im Targetinneren ist auf den Arbeitsabstand der Makro-Fokussieroptik mit hoher numerischen Apertur von 1,2 bis 1,3 von typischerweise  $200 \mu\text{m}$  beschränkt (König, Riemann. Journal Biomedical Optics 8(3)(2003)432-439).

**[0006]** Bislang existieren keine kommerziellen Lichtendoskope mit Fokussieroptiken hoher numerischer Apertur. Typische numerische Aperturen liegen im Bereich kleiner 0.3. Zudem basieren alle kommerziellen Licht-Endoskope auf optischen Materialien und Lichtleitern, die infolge hoher Dispersion keine Übertragung von Femtosekunden-Pulsen ermöglichen. Es existieren erste Endoskop-Prototypen für den Einsatz an Kleintieren auf der Basis von GRIN-Linsen und mikrostrukturierten Lichtleitern geringer NA für eine Zweiphotonen-Bildgebung mittels injizierter Fluoreszenzmarker oder vorangegangener Injektion von Fremd-DNA (Transfektion), welche zur Bildung von fluoreszierenden Proteinen führt. Gradienten (GRIN)-Linsen mit typischen Durchmessern von 0.2 mm bis 2 mm ermöglichen den Aufbau von miniaturisierten Systemen. Dank ihrer planen Endflächen lassen sich Mehr-Linsensysteme einfach und kompakt herstellen. Die numerische Apertur hängt vom verwendeten Material und dem Herstellungsprozess des Gradienten ab. Im nahen infraroten Bereich beträgt die NA für Silber-dotierte GRIN-Linsen maximal 0.48 (850 nm) und für Thallium-dotierte 0.55 (850 nm). Die Auflösung, Anregungseffizienz und die Detektionseffizienz sind jedoch aufgrund der geringen numerischen Apertur gering.

**[0007]** Um die für eine Multiphotonen-basierte Materialabtragung notwendige wesentlich höhere Lichtintensität als im Fall der Diagnostik zu erreichen, würden extrem hohe Laserpulsenergien erforderlich werden. Dies würde kostenintensive, aufwendige Laserapparaturen erfordern. Zudem würde ein hohes Gefährdungspotenzial bestehen. Eine Bearbeitungspräzision im Sub-100 µm Bereich innerhalb des Targets würde infolge des Auftretens kollateraler Schäden inklusiv der Formation grosser Kavitätsblasen im Bereich grösser einer Zelldimension sowie unkontrollierter Selbstfokussierung (Nebenschäden korrelieren mit der Pulsenergie) nicht möglich sein.

**[0008]** Alle genannten Verfahren und Anordnungen haben den Nachteil, dass sie keinen endoskopischen Einsatz im Inneren von Materialien und im Körperinneren für eine präzise Bearbeitung mit einer Genauigkeit von weniger als einem Millimeter auf der Basis von Multiphotonen-Prozessen mittels Strahlung eines Femtosekundenlasers ermöglichen.

**[0009]** Es ist Aufgabe der Erfindung, ein endoskopisches Verfahren und eine endoskopische Anordnung auf der Basis von Multiphotonen-Prozessen bereitzustellen, die eine präzise Mikrobearbeitung von Materialien, insbesondere von biologischen Materialien, mit einer Genauigkeit von weniger als einem Millimeter mittels Strahlung eines Femtosekundenlasers ermöglichen.

**[0010]** Erfindungsgemäss wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass die Strahlung eines Femtosekundenlasers mittels Miniaturoptiken hoher numerischer Apertur grösser 0,55 bevorzugt GRIN-Optiken, in Kombination mit mikrostrukturierten optischen flexiblen Lichtleitern oder starren stäbchenförmigen GRIN-Optiken oder verspiegelten Hohlleitern nahezu dispersionsfrei zum Target übertragen und auf einen Beleuchtungspot kleiner 100 µm, bevorzugt um 1 µm, auf das Target fokussiert wird.

**[0011]** Die Erzeugung hoher numerischer Aperturen in GRIN-Systemen gelingt, indem beispielsweise GRIN-Optiken mit einer gekrümmten Oberfläche verwendet werden. Die Firma GrinTech GmbH nimmt an, mit derartigen Kugellinsensegmenten („Halbkugeln“) effektive numerische Aperturen im Bereich von bis zu 0.85 erzeugen zu können.

**[0012]** In Kombination mit einem x, y Scanner auf der Basis von einem Piezo-, elektrostatischen, galvanischen oder elektromagnetischen. Aktuator kann das zu bearbeitende Target mit der durch die Miniaturoptik hoher NA fokussierte Strahlung eines Femtosekundenlasers abgerastert und in einer Fokusebene bearbeitet werden, wenn die transiente Intensität im Bereich grösser 100 GW/cm<sup>2</sup>, typischerweise im Bereich 1 – 20 TW/cm<sup>2</sup>, liegt. Durch Verschiebung der Fokusebene, z.B. mittels piezotriebener Ver-

stelleinheit, kann die Fokusebene variiert werden und so eine Materialbearbeitung in verschiedenen Targettiefen ermöglicht werden. Erfindungsgemäss beträgt die Pulsbreite kleiner 10 ps, bevorzugt kleiner 400 fs, am Target. Bevorzugt wird eine Laserwellenlänge im NIR-Bereich infolge der geringen Absorptions- und Streukoeffizienten, die Erfindung umfasst jedoch auch Laserwellenlängen im sichtbaren Bereich, insbesondere die durch einen SHG-Kristall erzeugte frequenzverdoppelte Strahlung des Femtosekundenlasers sowie Strahlung im UV-Bereich, insbesondere die THG-Laserstrahlung. Es können Laserpulse mit Folgefrequenzen im MHz-Bereich, aber auch mit geringerer Folgefrequenz, z.B. im kHz-Bereich, sowie Einzelpulse für die Bearbeitung verwendet werden. Bevorzugt werden Pulse im Nanjoule-Bereich eingesetzt. Üblicherweise sind Expositionszeiten pro Beleuchtungspot von weniger als 10 ms für die Materialbearbeitung ausreichend.

**[0013]** Die vom Target ausgesendete Strahlung während der Laserbearbeitung, insbesondere das Plasmaleuchten, kann über die gleiche Strahlführung wie die Laserstrahlung (flexible mikrostrukturierte Faser, verspiegelter Hohlleiter, Grinoptik) und die Fokussieroptik, aufgenommen, transportiert und mittels Strahlteiler für eine Detektion ausgekoppelt werden. Zudem kann bei Intensitäten unterhalb der Schwelle für den optischen Durchbruch, typischerweise im Bereich von 1–100 GW/cm<sup>2</sup> durch Abrastern des Objektes eine Bildaufnahme durch Detektion der Zwei- und Dreiphotonen-Fluoreszenz sowie der SHG und THG von bestimmten Objektstrukturen, z.B. Kollagenfasern, erzielt werden Dies ermöglicht das genaue Auffinden des zu bearbeitenden Targets. Oftmals kann die SHG und die Autofluoreszenz ohne zusätzlich Objektmarkierung für die Targetsuche genutzt werden. Die Bildgebung kann zudem genutzt werden, unmittelbar nach der Bestrahlung mit den intensiven Laserpulsen im TW/cm<sup>2</sup>-Bereich, den Effekt der Laserbearbeitung bildgebend darzustellen. Interessanterweise wurde in Vorversuchen beobachtet, dass bearbeitetes biologisches Material eine intensive Lumineszenz im Bereich der Laserbearbeitung emittiert,

**[0014]** Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

1. Das erfindungsgemässe Endoskop besteht aus (1) einem 80 MHz Titan-Saphir-Femtosekundenlaser mit einer Emissionwellenlänge von 780 nm, dessen Strahlung nach Transmission durch einen Shutter (2), einen Strahlabschwächer (3) und einen dichroitischen Teilerspiegel (4) mittels Fokussieroptik (5) in den Zentralteil einer mikrostrukturierten photonischen Kristallfaser (PCF) eingekoppelt wird, die als Doppelclad-Lichtleiter (6) ausgebildet ist. Das distale Ende der Faser ist mit einer speziellen Miniatur-Grinoptik (7) versehen, die die Funktionen einer Linse zur Transformation der di-

vergenten Strahlung in einen Parallelstrahl und einer weiteren Linse hoher numerischen Apertur zur Fokussierung auf einen Bestrahlungsspot kleiner 1  $\mu\text{m}$  übernimmt. Zu diesem Zwecke ist die Grinoptik distal in Form einer Halbkugel geformt. Typische Abmessungen dieser speziellen Miniatur-Grinoptik sind 1.7 mm Aussendurchmesser und eine Länge um 2 cm. Durch diese Miniaturoptik werden NIR-Laserpulse auf das zu bearbeitende Objekt zunächst mit einer geringen Pulsenergie von 0.5 nJ nach Betätigung des Shutters (2) appliziert. Mittels einer PCF-Halterung (8), die sowohl eine Piezoverstelleinheit zur Variation der Fokusebene als auch ein Piezoaktuator zur kontrollierten x, y-Auslenkung (Vibration) enthält, können Flächen in unterschiedlichen Gewebetiefen abgerastert werden. Die vom Objekt ausgesendeten Signale in Form von SHG-Strahlung und Zweiphotonen-Fluoreszenz werden von der Miniatur-Grinoptik erfasst, vorwiegend im äusseren Clad der PCF-Faser zum dichroitischen Teilerspiegel (4) geleitet und von dort auf einen Photondetektor (9), typischerweise einem Photomultiplier (PMT), transmittiert. Durch Verknüpfung des Signals des PMT mit Signalen der x, y Scannerposition und der Fokusebene, lässt sich mittels Bildverarbeitung am PC (10) eine dreidimensionale Abbildung des Objektes erstellen. Anhand dieser Abbildung kann ein Target innerhalb des Objektes definiert werden. Der Laserstrahl kann nun auf das Target positioniert und nach Einstellen einer hohen Pulsenergie, z.B. von 3 nJ, mittels Verändern der Abschwächerposition (3) und Öffnen des Shutters (2) mittels Line-Scan zum Schneiden, Single-Point-Illumination zum Bohren und Inaktivieren einer einzelnen Zelle sowie Scannen eines ROI (region of interest) zum Ablatieren genutzt werden. Während des Bearbeitungsvorganges kann am PMT ein Plasmasignal registriert werden. Nach Beendigung des Bearbeitungsprozesses kann das Objekt erneut mit Laserpulsen geringer Pulsenergie (z.B. 0.5 nJ) abgerastert werden und ein Bild anhand des SHG-Signals, der Zweiphotonenfluoreszenz und der Lumineszenz des bearbeitenden Areals gewonnen werden.

2. Ausführung wie 1, jedoch wird ein zentral in einem Lichtleiterbündel gelegener PCF-Lichtleiter zur Übertragung der Laserpulse und die peripher liegenden Lichtleiter, die nicht mikrostrukturiert sein müssen, zur Transmission der Objektstrahlung genutzt.

3. Ausführung wie 1 oder 2, jedoch wird anstelle der Miniaturoptik hoher NA mit Kugelsegement ein Zweilinsensystem zur Erzeugung einer hohen numerischen Apertur genutzt.

4. Ausführung wie 1 oder 2, jedoch wird als Miniaturoptik hoher NA eine zusätzliche gekrümmte Miniaturoptik genutzt, die nicht auf der einen Seite plan ist.

5. An einem kommerziellen Zweiphotonen-Mikroskop oder kommerziellen Multiphotonen-Tomographen zur Untersuchung der Haut wird zusätzlich eine starre Miniaturoptik hoher NA derart angekoppelt, dass die durch die Fokussieroptik hoher NA des Mikroskop bzw. Tomographen definierte Fokusebene mittels Miniaturoptik in tiefere Schichten des zu bearbeitenden Objektes übertragen wird. So wird beispielsweise mittels stäbchenförmiger 2 cm langer Grinoptik mit gekrümmter Oberfläche der numerischen Apertur von grösser als 0.6, die sich in einer speziellen Edeltahll-canüle mit dicken Saphir-Fenster einer Fensterdicke von kleiner als 200  $\mu\text{m}$  an einer dreiaxigen Verstelleinheit befindet, der Fokus in das objektinnere übertragen. Mittels Verstelleinheit kann der Abstand zur Fokussieroptik und damit näherungsweise die Fokusebene im Objekt typischerweise in einem Bereich bis zu 0.5 mm mit einer Präzision im Sub-Mikrometerbereich verschoben werden. Die vom Objekt emittierte Strahlung kann mittels Miniaturoptik aufgefangen und mittels dichroitischer Teilerspiegel und Photondetektoren, die sich innerhalb des Mikroskops bzw. Tomographen befinden detektiert und für eine Bildverarbeitung genutzt werden.

6. Die Strahlung eines Femtosekundenlasers wird nach Transmission durch shutter, Abschwächer und dichroitischen Spiegel mittels optischem Gelenkarm, x, y-Galvoscaner und Optik in einer endoskopischen starren, mittels Piezoverstelleinheit axial zur Variation der Fokusebene beweglichen Miniatur-Grinoptik hoher NA eingekoppelt, die von einem Faserbündel umgeben ist. Die Bearbeitung erfolgt mittels durch die Miniatur-Grinoptik transmittierter Strahlung hoher Pulsenergie, während die vom Objekt emittierte Strahlung sowohl durch die Miniaturoptik als auch durch das Faserbündel erfasst und zum Photondetektor geleitet.

7. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um Operation im mittleren und hinteren Augenabschnitt vorzunehmen, insbesondere zur Bearbeitung der Linse derart, dass durch präzise Schnitte die Elastizität verbessert werden kann, die Retina präzise bearbeitet, Gefässe bei der altersbedingten Makuladegeneration verschlossen bzw. entfernt werden können, unerwünschte Zellen entfernt bzw. inaktiviert werden können, Kanäle zur Druckentlastung gebohrt werden können und komplizierte Eingriffe um den Sehnerv durchgeführt werden können.

8. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um präzise Operationen im Bereich des Mittelohrs durchführen zu können.

9. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um Operation im Hirnbereich mit hoher Präzision und minimalem invasiven Eingriff durchzuführen, um beispielsweise Tumorzellen optisch zu inaktivieren ohne benachbarte Hirnregionen zu schädigen.

10. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um Operation im Bereich der Wirbelsäule durchzuführen, ohne benachbarte Nerven zu schädigen.

11. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um in tissueengineerten Produkten unerwünschte Zellen und Mikroorganismen zu inaktivieren bzw. zu entfernen.

12. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um Operation innerhalb eines Embryonen mit hoher Präzision durchzuführen.

13. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um Mikrobearbeitungen im wässrigen Milieu vorzunehmen.

14. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um optische Transfektionen im Körperinneren zu realisieren.

15. Die Anordnungen in den Ausführungsbeispielen 1–6 werden genutzt, um injizierte Stammzellen, die sich unerwünscht differenzieren, optisch zu inaktivieren.

16. Der Photonendetektor in den Ausführungsbeispielen 1–6 soll sich durch eine schnelle Reaktionszeit auszeichnen, so dass die Ankunft der Photonen der vom Objekt ausgesendeten Strahlung zeitkorreliert, bevorzugt mittels zeitkorrelierter Einzelphotonen-Zählung erfasst werden. Dadurch kann eine zeitliche Auflösung im Bereich weniger Pikosekunden erreicht werden, die zur Ermittlung der Fluoreszenzlebensdauer und zur Separation der SHG/THG- und Plasma-Strahlung von der Fluoreszenz genutzt werden kann.

17. Der Photonendetektor in den Ausführungsbeispielen 1–6 soll sich durch eine Kombination mit einem wellenlängenselektiven Element auszeichnen, um eine spektrale Auflösung zu erzielen. Beispielsweise kann ein PMT-Array in Kombination mit einem Polychromator als spektraler Detektor verwendet werden.

### Patentansprüche

1. Verfahren und Anordnung zur Mikrobearbeitung mittels Laserendoskopie, **dadurch gekennzeichnet**, dass Laserpulse einer Pulsenergie von 0.05 nJ bis 100µJ eines Femtosekundenlasers in ein endoskopisches optisches System, bestehend aus einem Transmissionsystem mit geringem Durchmesser von 0.005 mm bis 6 mm und einer objektseitig angeordneten Miniaturoptik mit einer hohen numerischen Apertur grösser 0.55 eingekoppelt und auf einen Beleuchtungsspot von weniger als 10µm fokussiert wird, und dass diese Laserpulse Multiphotonenprozesse in Form einer Targetionisierung, optischen Durchbruch und Plasmabildung bei transienten Intensitäten von mehr als 100 GW/cm<sup>2</sup> auslösen, die für eine endoskopische Mikrobearbeitung mit einer Genauigkeit unter 100µm genutzt werden können, ohne dass signifikante kollaterale Schäden auftreten

und dass zudem die vom Target ausgesendete Plasmastrahlung sowie weitere vom Target emittierte Lumineszenz bildgebend detektiert wird.

2. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die dem Transmissionsystem angeordnete Mikrooptik aus einer GRIN-Optik mit gekrümmter Oberfläche besteht.

3. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Transmissionsystem ein mikrostrukturierter Lichtleiter verwendet wird, der die Femtosekundenstrahlung nahezu dispersionsfrei übertragen kann.

4. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Transmissionsystem ein verspiegelter Hohlleiter verwendet wird.

5. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Transmissionsystem eine starre stäbchenförmige GRIN-Optik mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm verwendet wird.

6. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Transmissionsystem eine Doppelclad-Faser derart verwendet wird, dass die Laserstrahlung für die Mikrobearbeitung im zentralen Teil, die vom Target emittierte Strahlung dagegen im peripheren Teil transmittiert wird.

7. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Transmissionsystem für die vom Target emittierte Lumineszenz ein Faserbündel verwendet wird.

8. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass für die Detektion der vom Target emittierten Strahlung ein Photomultiplier verwendet wird.

9. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass vom Target emittierte Strahlung mittels zeitkorrelierter Einzelphotonen-Zählung detektiert wird.

10. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass vom Target emittierten Strahlung mittels spektralem Imaging durch den Einsatz von wellenlängenselektiven Elementen, bevorzugt einem Gitter in Kombination mit multiplen PMTs detektiert wird.

11. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass eine Scanvorrichtung zum zweidimensionalen Abrastern des Targets verwendet wird.

12. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Fokusebene durch Variation des Abstandes von Transmissionsystem und Mikro-

optik hoher NA variiert wird.

13. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Fokusebene durch Variation der Position des Transmissionssystem einschliesslich Mikrooptik hoher NA variiert wird.

14. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass sie an ein technisch bekanntes Zweiphotonen-Mikroskop sowie ein technisch bekannter Multiphotonen-Tomograph angekoppelt wird, derart dass die Fokussieroptik des technisch bekannten System genutzt wird, die zur Bearbeitung wirksame Strahlung in die Anordnung nach Anspruch 1 einzukoppeln sowie die vom Objekt emittierte Strahlung dem Detektionssystem des technisch bekannten Systems zuzuführen.

15. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass durch eine single-pointillumination präzise Bohrungen mit Bohrdurchmessern kleiner 10  $\mu\text{m}$  durchgeführt werden können, wobei der Bohrdurchmesser durch Wahl der Expositionszeit sowie der verwendeten Laserpulsenergie variiert werden kann.

16. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass durch eine single-pointillumination einzelne Zellen innerhalb eines Gewebeverbandes optisch zerstört werden können, ohne benachbarte Zellen zu schädigen.

17. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass durch einen Linescan ein präziser Schnitt mit Schnittbreiten kleiner 10  $\mu\text{m}$  im Inneren eines Objekts durchgeführt werden kann und dass die Schnittbreite durch Wahl der Expositionszeit sowie der verwendeten Laserpulsenergie variiert werden kann.

18. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass durch ein Abscannen einer region of interest ein präziser Materialabtrag grösserer Flächen im Bereich von  $\mu\text{m}^2$  und  $\text{mm}^2$  mit einer Präzision von weniger als 10  $\mu\text{m}$  und einer Tiefenwirkung von weniger als 20  $\mu\text{m}$  realisiert wird.

19. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass durch ein Abscannen einer region of interest und eine Verschiebung der Fokusebene der grossvolumige Materialabtrag im Bereich 1  $\mu\text{m}^3$  bis 1000  $\text{mm}^3$  realisiert wird.

20. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass sie zur leserchirurgischen Behandlung des mittleren und hinteren Augenabschnitts eingesetzt wird.

21. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass multiple Femtosekunden-Laserpulse

pro Beleuchtungspot eingesetzt werden.

22. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass einzelne Femtosekunden-Laserpulse einer Pulsenergie grösser 2 nJ pro Beleuchtungspot eingesetzt werden.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

