Laser- und Medizin-Technologie Berlin

LMTB
GmbH

LMTB

report and prospects

Bericht 2010 - 2012

Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin

Jahresbericht für die Geschäftsjahre

2009/10, 2010/11 und 2011/12

In Zusammenarbeit mit

Berliner Universitäten und Kliniken

mit Dank
an das Land Berlin, die Investitionsbank Berlin und
die Senatsverwaltung für Wirtschaft, Technologie und Forschung,
sowie unsere weiteren Förderer und Auftraggeber
für die ideelle und finanzielle Unterstützung.

Oktober 2012

© Laser-und Medizin-Technologie GmbH, Berlin
Fabeckstr. 60 – 62
14195 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 844 923 0
Fax: +49 (0) 30 844 923 99
info@LMTB.de
www.LMTB.de

ISBN 978-3-86624-564-8

Gestaltung und Layout: Alexandra Haack

Bildnachweise:

Titelfoto:	Materialbearbeitung mit einem MOPA-Laser-System der LMTB Ulrich Dahl - Pressestelle der Technischen Universität Berlin *Ähnliche Fotos finden sich auf der Titelseite des Clusterreports Optik der TSB Innovations-agentur Berlin GmbH und werden für Berlin Werbung eingesetzt.*
Seite 8:	Carsten M. Meissner - AD AGENDA Kommunikation und Event GmbH
Seite 10:	3D-Micromac AG
Seite 16:	Nils Röckendorf - FZ Borstel.
Seite 51:	3D-Micromac AG
Seite 75:	Fachgebiet Mikrotechnik, Prof. Lehr, TU Berlin

Inhaltsverzeichnis

4 LMTB – Stand und Perspektiven

4 Gründung und Transformation
7 Arbeitsgebiete und Business Development

12 Biomedizinische Optik

13 Lichtausbreitung in biologischen Geweben
16 Screening für die molekulare Wirkstoffforschung
21 Optische Blutsensorik
24 Ortsaufgelöste Rückstreuspektroskopie

28 Laser – Therapie und Diagnostik

30 Neue Diodenlaser für die Chirurgie
33 Glasfaserapplikatoren
35 Laser – Thermotherapien: Zelluläre Grundlagen
38 RaDiag: Ramandiagnostik

41 Angewandte Lasertechnik

42 Mikro-Materialbearbeitung von Glas und Silizium
45 Selektiver Abtrag dünner Schichten für die Photovoltaik
48 Innenstrukturierung von Gläsern
50 Laseroptische Systemkomponenten für die Mikrobearbeitung

54 Dienstleistungen

56 Biomedizinische Optik und Medizintechnik
58 Applikationslabor und laseroptische Komponenten
60 Weiterbildungsangebote

64 Wissenstransfer

66 Veröffentlichungen
69 Patente
72 Examensarbeiten

76 Organisation

77 Gesellschafter und Aufsichtsrat
79 Laufende öffentlich finanzierte Projekte
80 Kooperationspartner und Netzwerke

82 Ansprechpartner und Lageplan

LMTB – Stand und Perspektiven

Über fünfzig Jahre nach Erfindung des Lasers erschließen sich immer neue Anwendungen in einer unübersehbaren Vielfalt. Diodenlaser mit hoher Effizienz reduzieren die Kosten, womit sich neue Möglichkeiten sowohl für die medizinische Diagnostik und Therapie als auch die Materialbearbeitung ergeben. Neben Lasern werden in zunehmendem Umfang auch LEDs als Lichtquellen für die Sensorik eingesetzt.
Für den erfolgreichen Einsatz müssen geeignete laseroptische Komponenten und Applikatoren entwickelt werden. Für all diese Anwendungsbereiche ist die LMTB seit nunmehr 25 Jahren ein starker und zuverlässiger Partner für Medizin und Industrie.

Die Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin (LMTB) blickt auf mehr als 25 Jahre erfolgreicher F&E-Tätigkeit und effektiven Technologietransfer zurück. Die starke Stellung der heutigen LMTB innerhalb der beiden wichtigsten Anwendungsfelder optischer Technologien ergibt sich folgerichtig aus ihrer Entstehung: der Fusion aus der Laser-Medizin-Zentrum GmbH (LMZ) und der Festkörper-Laser-Institut Berlin GmbH (FLI), die beide Pionierleistungen auf dem Gebiet der Lasertechnik und Lasermedizin erbracht haben.

Gründung

Das erste Vorläuferinstitut LMZ wurde 1985 auf Betreiben verschiedener Industrieunternehmen als erstes deutsches Lasermedizinzentrum mit starker Unterstützung des Landes Berlin gegründet, zusammen mit den Industriegesellschaftern:

- **Aesculap AG & Co. KG** (bis 2009)
- **MBB Medizintechnik** (später Dornier MedTech Systems GmbH)
- **Carl Zeiss AG** (bis 2009)

und der **Freien Universität (FU) Berlin**.
Prof. Dr. Ing. Gerhard Müller war Gründungsgeschäftsführer und nahm mit den ersten Mitarbeitern in den Räumen der Zentralen Tierlaboratorien der FU Berlin die Arbeit auf. Prof. Dr. med. Hans-Peter Berlien fungierte als Medizinischer Leiter.
Das zweite Vorläuferinstitut FLI entstand 1986. Seine schwerpunktmäßigen Aufgaben lagen in der angewandten Forschung auf dem Gebiet der Festkörperlaser und lasertechnischen Komponenten sowie in der Weiterbildung von Physikern und Ingenieuren. Gründungsgesellschafter waren verschiedene optische und lasertechnische Firmen sowie Einrichtungen der Forschungs- und Wirtschaftsförderung. Gründungsgeschäftsführer war Prof. Dr. Ing. Horst Weber. 1987 wurden die Institutsräume im historischen Physik-Gebäude der TU Berlin bezogen.

Eine gemeinsame Gesellschafterversammlung des LMZ und FLI beschloss die Fusion der beiden Einrichtungen zum 1. Januar 1995 mit dem neuen Namen Laser- und Medizin-Technologie Berlin GmbH (LMTB).

Mit der Fusion engagierten sich weitere Gesellschafter, u.a.:

- **biolitec AG**
- **Dr. Hielscher GmbH**
- **KLS Martin GmbH & Co. KG**
- **Siemens AG** (bis 2011)
- **W. O. M. World of Medicine AG**
- **Forschungsvereinigung Feinmechanik, Optik und Medizintechnik e.V.**

LMTB – Stand und Perspektiven

Das LMTB-Gebäude auf dem Gelände des ehemaligen US-Hospitals.

Im Jahre 1996 zog der Geschäftsbereich „Angewandte Lasertechnik“ von der Technischen Universität (TU) Berlin in das Photonik-Zentrum Berlin-Adlershof, ebenso Teile des Geschäftsbereiches „Biomedizinische Technik“.

1997 schlossen die drei Berliner Universitäten FU Berlin, TU Berlin und Humboldt-Universität (HU) Berlin mit der LMTB einen einheitlichen Kooperationsrahmenvertrag ab.

Prof. Dr. med. habil. Dr. Ing. Michael Ungethüm (damals Aesculap AG), trat nach 12-jähriger Tätigkeit als Vorsitzender des Aufsichtsrates und der Gesellschafterversammlung zurück. Als neuer Vorsitzender wurde Dr. Ing. Frank Frank (damals Dornier Medizintechnik) gewählt, der diese Position bis heute innehat. Im Jahr 2000 wurde Prof. Dr. Ing. Horst Weber an der TU Berlin emeritiert und gab die Geschäftsführung der LMTB ab.

Transformation

Im Juli 2000 zog der Bereich „Biomedizinische Technik“ in ein eigenes Gebäude auf dem Gelände des früheren US-Hospitals in Berlin-Dahlem. Im April 2003 gab Prof. Dr. Ing. Gerhard Müller die Geschäftsführung der LMTB ab. Er verstarb im Jahr 2010.
Dr. rer. nat. Hansjörg Albrecht, bisher Prokurist, wurde zum Geschäftsführer und Sprecher der Geschäftsleitung bestellt. Wissenschaftlicher Geschäftsführer wurde der bisherige stellvertretende Vorsitzende des Aufsichtsrates, Prof. Dr. Ing. Hans Joachim Eichler, vom Optischen Institut der TU Berlin.

In der Folgezeit entwickelte sich das LMTB von einem wissenschaftlichen Institut mit Teilfinanzierung durch die Industriegesellschafter zu einem projektfinanzierten Institut mit Auftragsforschung.
Seit 2003 wurden Aufträge der Gesellschafter nur noch auf freiwilliger Basis, ebenso wie externe Industrieaufträge, eingeworben.

Zur Erhaltung eines vitalen Gesellschafterkreises und einer starken Industrieanbindung mit gemeinsamen Entwicklungszielen konnten ausscheidende Gesellschafter seit 2009 nahtlos ersetzt werden durch:

- **MDI Schott Advanced Processing GmbH**
- **Sorin Group Deutschland GmbH**
- **3D-Micromac AG**

Nach Eintritt von Dr. Albrecht in den Ruhestand trat Dr. rer. nat. Gerd Illing zum Oktober 2008 bis September 2011 in die Geschäftsführung der LMTB ein.
Im Jahre 2010 wurden die Bereiche „Biomedizinische Optik“ und „Angewandte Lasertechnik“ in Steglitz, Fabeckstraße zusammengeführt.

Im Jahr 2011 konzentrierte der LMTB-Aufsichtsrat die Geschäftsführung auf:

- Prof. Dr. Ing. Hans Joachim Eichler (*Geschäftsführer)*
- Dipl. Kauffrau Kirsten Guthmann-Scholz (*Prokuristin)*

Die LMTB bei der Laser Optics Berlin Messe 2012.

LMTB – Stand und Perspektiven

Die LMTB ist eine gemeinnützige GmbH für Forschung, Entwicklung und Weiterbildung in der „Biomedizinischen Optik“ und „Angewandten Lasertechnik“.
Die Gesellschafter sind mittelständische Firmen mit innovativen Produkten für die Medizintechnik und Materialbearbeitung mit Lasern sowie ein Industrieverband.
35 Mitarbeiter bieten Beratung und Produktentwicklung als Transfer eigener Forschung in Kooperation mit den Universitäten und der Charité an. Namhafte Berliner Mediziner unterstützen die LMTB im Aufsichtsrat.
Physiker, Ingenieure und Techniker mit langjähriger Erfahrung und Kompetenz in der analytischen und bildgebenden Diagnostik, den minimal-invasiven Therapien und der Laserpräzisionsbearbeitung erweitern technische Grenzen und ermöglichen neue Lösungen.

Arbeitsgebiete

Die LMTB als kompaktes und effizientes Institut kann flexibel und schnell Aufträge ausführen und besitzt darin Modellcharakter. Eine der wesentlichen Stärken ist hierbei das motivierte Team zusammen mit der Tatsache, dass sich die LMTB von einem reinen Forschungsinstitut zu einer industrierelevanten Forschungstransfereinrichtung entwickelt hat.

Biomedizinische Optik, Health Care

Neben den Lasertherapien erlangt eine Vielzahl möglicher diagnostischer Laseranwendungen immer stärkere Bedeutung. Daher ist der Bereich „Biomedizinische Optik“ vor allem auf die Entwicklung innovativer medizinischer Diagnostik fokussiert. Dies wird u.a. durch die vorhandene Wissensbasis auf dem Gebiet der Lichtausbreitung in biologischen Geweben ermöglicht.
Für die erfolgreiche Führung dieser Technologieplattform spielen vor allem 3 Faktoren eine wesentliche Rolle:

- die Kernkompetenz in Spektroskopie, verbunden mit der entsprechenden Ausstattung,
- die in Jahrzehnten aufgebauten Datenbanken optischer Eigenschaften von Geweben sowie
- die Erfahrungen in der Fertigung optischer Gewebemodelle und in der Beherrschung von Simulationsmethoden.

Schließlich bündelt die LMTB Fähigkeiten, um Geräte – auch unter Berücksichtigung der besonderen Anforderungen an Medizinprodukte – zu bauen. Die Kompetenzen reichen dabei von Vorstudien über Schutzrechteanmeldungen, Risikoanalysen und Marktstudien bis zur optischen, mechanischen und elektronischen Auslegung und Realisierung, einschließlich der Softwareentwicklung.

Laser – Therapie und Diagnostik

Durch die kompakte Bauform und die Möglichkeit, Laserstrahlung effizient über Glasfasern zu übertragen, werden Diodenlaser zukünftig noch schonendere minimal-invasive therapeutische Verfahren ermöglichen. Die LMTB untersucht daher u.a. die Eignung von neu entwickelten Hochleistungs-Diodenlasern für Anwendungen in der Chirurgie.

Im therapeutischen Einsatz sind spezielle Streulichtapplikatoren erforderlich, die die Laserstrahlung am Wirkort bestimmungsgemäß verteilen. Dazu werden an der LMTB Glasfaser-Diffusoren mittels laser-induzierter Innenstrukturierung unter Einsatz kurzgepulster Laserstrahlung hergestellt.

Für die medizinische Diagnostik und Sensorik werden zunehmend optische spektroskopische Verfahren verwendet. So wird beispielsweise die Raman-Diagnostik mit Diodenlasern zum Nachweis von Tumorvorstufen verwendet. Hierbei wird die Laserstrahlung auf das zu untersuchende Gewebe gerichtet und das rückgestreute gewebespezifische Licht detektiert.
Am LMTB wird der Einsatz der Raman-Spektroskopie in der Krebsfrüherkennung des Zervix-Karzinoms sowie von Hautkrebs untersucht.

Angewandte Lasertechnik

Der Bereich „Angewandte Lasertechnik“ hat seinen Schwerpunkt von der Entwicklung von Festkörperlasern zur Entwicklung laseroptischer Komponenten und Applikationen verlagert. Ein Fokus liegt dabei auf der Bearbeitung spröder Materialien wie Glas, Glasfasern für medizinische Anwendungen (s. oben) und Keramik, sowie von Materialien für die Photovoltaik. Die dafür notwendigen rotierenden Bearbeitungsoptiken werden von der LMTB entwickelt und auch anderen Firmen und Instituten zu Nutzung zur Verfügung gestellt.
Die Laser-Mikrobearbeitung von Metallen und Polymeren und die Herstellung kleiner Bohrungen, z.B. für Katheter und andere Geräte, ermöglicht weitere Fortschritte in der Medizintechnik. Neuartige Materialbearbeitungs-Verfahren, wie das Trepanierbohren, sind auch für die Laserchirugie von Interesse und bilden eine Brücke zur „Biomedizinischen Optik“.

Standort Steglitz-Zehlendorf

Seit Mitte 2010 sind die Arbeitsgebiete „Biomedizinische Optik“ (Arbeitsgruppen: Spektroskopie/Medizintechnik, Blutsensorik/Bildgebung, Laser-Therapie/Diagnostik) und „Angewandte Lasertechnik“ in der Fabeckstraße im Bezirk Steglitz-Zehlendorf, im Südwesten von Berlin, angesiedelt.

Der Bereich „Angewandte Lasertechnik“ befand sich vorher viele Jahre in Adlershof. Mit dem Umzug wurde die interdisziplinäre Arbeit weiter ausgebaut, um die Zusammenarbeit mit industriellen Partnern erfolgreich voranzutreiben.
Durch die Bündelung an einem gemeinsamen Standort können bei der Geräteentwicklung und Konstruktion, dem Optikdesign, der mechanischen Fertigung sowie Elektronik- und Softwareentwicklung beide Bereiche, „Biomedizinische Optik“ und „Angewandte Lasertechnik“, besser und enger ineinandergreifen.

Im Bezirk Steglitz-Zehlendorf arbeiten etablierte Firmen der Medizintechnik, Biotechnologie und Gesundheitswirtschaft. Zudem bietet der Standort Dahlem aufgrund der Nähe zur FU Berlin, dem Klinikum Benjamin Franklin der Charité, der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung, dem Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft und anderen Einrichtungen ein kreatives Umfeld für die LMTB.

Unter Beteiligung der LMTB hat sich eine Initiative zur längerfristigen Schaffung eines Technologiezentrums in der Fabeckstraße entwickelt. Im Berliner Südwesten gibt es bisher kein solches Gründerzentrum, andererseits aber ein beträchtliches und wachsendes Ausgründungspotential aus den umliegenden Forschungseinrich-

tungen. Die aus der LMTB ausgegründete Celon AG (heute Teil von Olympus Deutschland) ist ein Beispiel hierfür.

Der Bezirk Steglitz-Zehlendorf unterstützt die Initiative zur Schaffung eines Technologiezentrums. Die Innovations-Zentrum Berlin Management GmbH (IZBM), als erfahrener Technologieparkbetreiber, hat die Ausarbeitung übernommen.

Für die LMTB als Technologietransfereinrichtung besteht in diesem Umfeld eine optimale Entwicklungsperspektive.

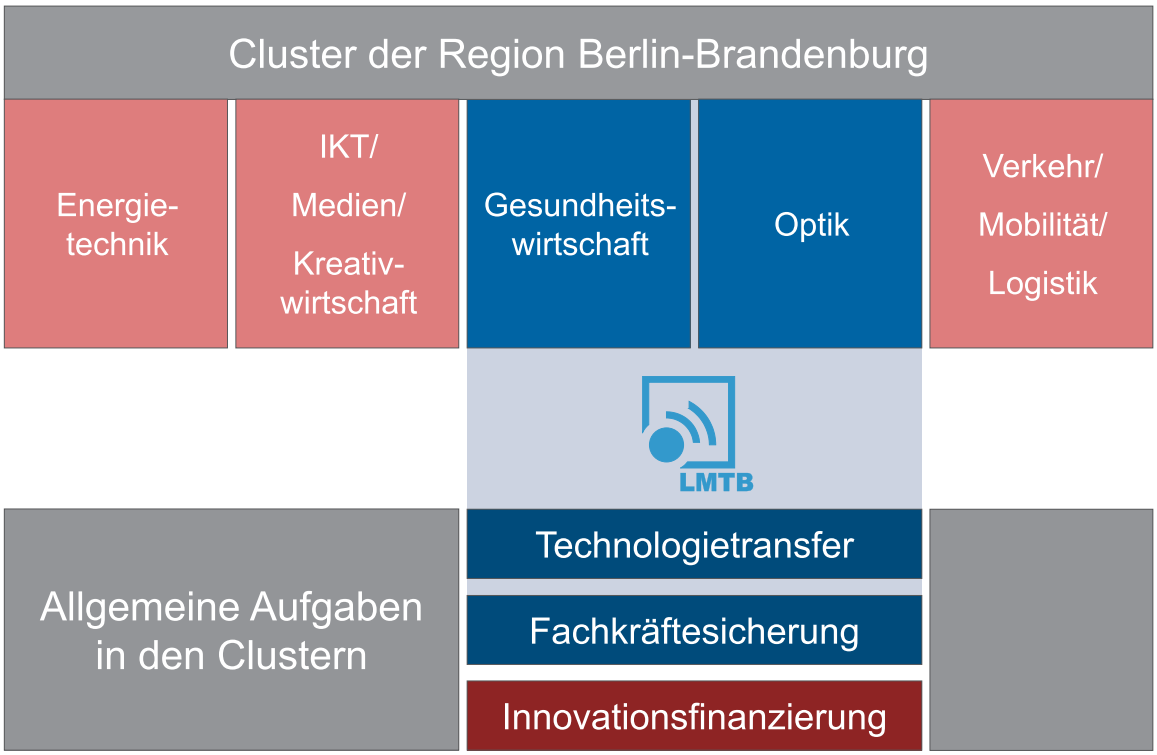
*Unternehmenstalk 2012, Berlin Steglitz-Zehlendorf: Bezirksbürgermeister Kopp (**links**) im Gespräch mit Prof. Eichler, LMTB (**rechts**).*

Business Development

Schon immer ist die Kernkompetenz der LMTB die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in neue Verfahren und Demonstratoren/Prototypen gewesen, um besonders mittelständische Unternehmen zu stärken, Ausgründungen zu unterstützen und so Arbeitsplätze, insbesondere auch in der Region Berlin-Brandenburg zu schaffen.
Aber auch überregional und international ist die LMTB in den Hochtechnologiebranchen Medizintechnik und Lasertechnologie gut positioniert. Dies schlägt sich in einer erfolgreichen Zusammenarbeit mit der Industrie – sowohl mit den Gesellschaftern der LMTB als auch mit externen Unternehmen – nieder.

Aufgrund ihrer Historie wie auch ihres aktuellen Leistungsspektrums ist die LMTB einer der wichtigen Berliner Inkubatoren im Schnittpunkt von Gesundheitswirtschaft einerseits und den Optischen Technologien andererseits, also dort, wo zwei der fünf Zukunftsfelder für die Innovationsstrategie der Länder Berlin und Brandenburg (s. unten) zusammentreffen.

Dabei sind zwei Querschnittsthemen dieser Innovationsstrategie, nämlich Technologietransfer und Fachkräftesicherung, zugleich auch Kernaufgaben der LMTB, die in zahlreichen F&E-Projekten sowie mit Beratung, Kursangeboten, Praktika, Bachelor-, Master- und Doktorarbeiten wesentlich zur weiteren Entwicklung der Berliner Wissenschaft und Industrie beiträgt. Dazu bestehen Kooperationen mit Berliner Universitäten und enge Beziehungen zur Charité–Universitätsmedizin Berlin und der Evangelischen Elisabeth Klinik Berlin.



Einbindung der LMTB in die Innovationsstrategie Berlin-Brandenburg

Forschungstransfer

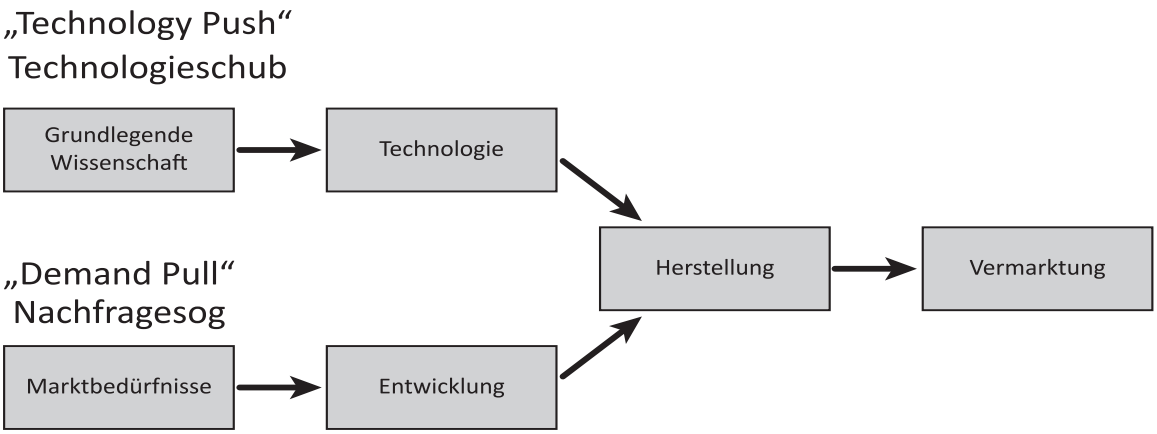
Die LMTB befindet sich im Wandel von einem Forschungsinstitut zu einer Forschungstransfereinrichtung mit den folgenden **wirtschaftlichen Zielen**:

- Expansion des wirtschaftlichen Geschäftsbetriebs durch Umsetzung von Forschungsergebnissen in Prototypen, Funktionsmuster und Kleinserien von optischen Geräten für die Medizin und Mikrobearbeitung.
- Initiierung von Verbundprojekten mit hoher Verwertungsnähe mit Gesellschaftern und Firmen in Berlin, Brandenburg und anderen deutschen sowie internationalen Unternehmen.
- Nachhaltige Weiterentwicklung der LMTB durch Ansprechen weiterer Drittmittelgeber von öffentlich geförderten Projekten.
- Unterstützung von Unternehmen in Gründung und potentieller eigener Ausgründungen.

Die LMTB sieht folgende zukünftige **technische Schwerpunkte**:

- LED-Sensorik für die Medizin- und Gesundheitsvorsorge
- Optische Tumordiagnostik
- Innovative, medizinische Anwendung von Diodenlasern
- Blutsensorik
- Laserunterstützte Fertigung von Glas- und Halbleiterprodukten
- Herstellung von Medizinprodukten mit kurzen Laserpulsen und rotierenden Bearbeitungsoptiken (Diffusoren, Trepanieroptik)

Diese Themen beruhen auf Kompetenzen der LMTB und sind miteinander vernetzt. Eine zentrale Aufgabe daraus zu entwickelnder Projekte ist die wirtschaftliche Verwertung in neuen Produkten und Dienstleistungen.
Der Forschungstransfer wird angetrieben einerseits von grundlegenden wissenschaftlichen Forschungsergebnissen und anderseits von Marktbedürfnissen.



Grundlegende Ansätze für einen Forschungstransfer.

Biomedizinische Optik

Biomedical optics

The field of biomedical optics in the LMTB covers the understanding and description of the propagation of light in turbid media e.g. soft and hard tissue. Physical properties, such as absorption and elastic scattering, fluorescence and Raman scattering, are exploited in order to develop devices for diagnostics, therapy and life sciences. To give an overview of this field, examples will be presented in the following chapters on tissue optics, spectroscopy, sensor technologies and optical screening for drug development. "Tissue optics" forms the basis for all LMTB work. Using spatially re-solved reflectance spectroscopy, absorption and scattering properties can be separated in order to determine ***in vivo*** concentrations of substances of interest, of which antioxidants in skin are good examples. The blood sensors used to acquire blood parameters, such as hemolysis, hematocrit and oxygen saturation, are particularly valuable tools in medical devices. Tissue-like phantoms can be made and optically characterized for the development of methods and for calibration purposes.

Die „Biomedizinische Optik" umfasst das Verständnis und die Beschreibung der Lichtausbreitung in streuenden biologischen Geweben. Die elastische Streuung, Fluoreszenz und Raman-Streuung sowie die Absorption wird genutzt, um die Umsetzung in anwendungsorientierte Geräte und Verfahren für Diagnostik, Sensorik und Therapie zu betreiben.
Um einen Überblick über dieses Arbeitsfeld zu geben, werden in den folgenden Kapiteln Beispiele von Entwicklungen aus den Bereichen Gewebeoptik, Spektroskopie, Wirkstoffscreening und Blutsensorik vorgestellt.

Die „Lichtausbreitung in biologischen Geweben" stellt die Basis für alle Untersuchungen dar. Durch Trennung von Absorption und Streuung durch die abstandsabhängige Rückstreuspektroskopie ist eine Bestimmung von Stoffkonzentrationen *in-vivo* (z.B. Antioxidantien in Haut) möglich. Dieses und weitere Beispiele für anwendungsnahe Medizinprodukte werden im Kapitel „Ortsaufgelöste Rückstreuspektroskopie" vorgestellt.

Bei der Methodenentwicklung und zur Kalibration werden optische, gewebeähnliche Modelle (Phantome) eingesetzt. Dem Thema „Optische Blutsensorik" wird ein Extrakapitel gewidmet, da hier vielfältige Nutzungsmöglichkeiten für die nichtinvasive spektroskopische Messung von Blutparametern bestehen.

Beim Finden von Molekülen für den diagnostischen und therapeutischen Einsatz werden Methoden der molekularen Evolution eingesetzt, für die die LMTB Verfahren für das „optische Screening für die molekulare Wirkstoffforschung" bereitstellt.

Kontakt

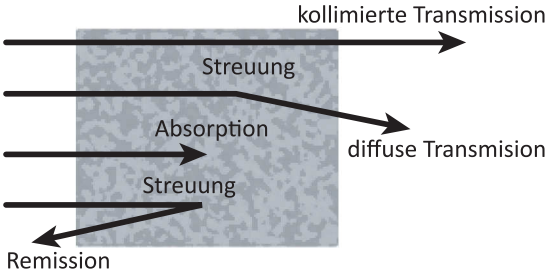
Dr. rer. nat. Jürgen Helfmann
j.helfmann@LMTB.de

Lichtausbreitung in biologischen Geweben

Light propagation in tissue

Detailed knowledge of light propagation in biological tissue is crucial for the development of devices for optical diagnostics and laser-assisted surgery. A change in the biological state of tissue is mostly accompanied by a corresponding change in optical properties. These changes can be detected noninvasively by measuring light passing through tissue. The Monte-Carlo method is a versatile tool for the calculation of light propagation in scattering media and it can be used for the exploration and optimization of methods in sensing, diagnostics and surgery.

Die Entwicklung von Verfahren für die optische Diagnostik, Sensorik und Therapie erfordert die genaue Kenntnis der Lichtausbreitung im betreffenden Gewebeareal. In stark streuendem Gewebe kann diese durch die Strahlungstransportgleichung beschrieben werden, in der die optischen Eigenschaften des Gewebes durch vier wellenlängenabhängige Größen charakterisiert werden: den Absorptionskoeffizienten (μ_a), den Streukoeffizienten (μ_s), die Winkelverteilung der Streuung (Anisotropiefaktor g) und den Brechungsindex (n).
Die Messung des transmittierten und des remittierten Lichtes lässt Rückschlüsse auf die optischen Eigenschaften des Gewebes zu. Andererseits beeinflussen Absorption



Effekte der Lichtausbreitung im streuenden Medium.

und Streuung die Durchführung und Auswertung von fluoreszenz- und Ramanspektroskopischen Messungen, was insbesondere die quantitative Auswertung dieser Messungen erschwert.

Diagnostik und Sensorik

Veränderungen des biologischen Zustands des Gewebes führen oft zu entsprechenden Veränderungen der optischen Eigenschaften; hierauf basieren optische Verfahren der Diagnostik und Sensorik. So hängt zum Beispiel das Absorptionsspektrum von Blut von der Sauerstoffsättigung (Sauerstoffmenge relativ zur Hämoglobinmenge) ab, was in der Pulsoxymetrie genutzt wird. Auch die Änderung der Zusammensetzung des Gewebes (z.B. Wassergehalt, Verteilung von Proteintypen und Zellkompartimenten) hat in der Regel eine Änderung des Absorptionsspektrums zur Folge.

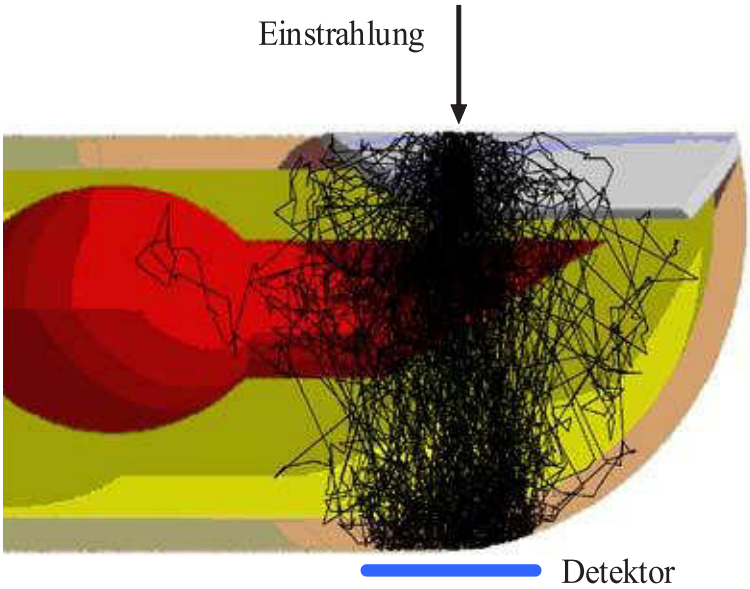
Mit der ortsaufgelösten spektroskopischen Messung der Remission lassen sich Streuspektrum $\mu_s(\lambda)$ und Absorptionsspektrum $\mu_a(\lambda)$ bestimmen [ARH10]. Aus dem Absorptionsspektrum kann dann die Konzentration der Absorber, wie z.B. der Biomoleküle β-Karotin, Hämoglobin oder Wasser ermittelt werden.

Für die Bestimmung von Bestandteilen des Gewebes sind die Raman-Spektroskopie – aufgrund ihrer hohen Selektivität – und die Fluoreszenzspektroskopie mit einer hohen Nachweisempfindlichkeit prädestiniert. Für beide Verfahren besteht eine grundlegende Schwierigkeit darin, dass die gemessenen Spektren von der Absorption und Streuung des Lichts im Gewebe und damit nicht mehr ausschließlich von der Konzentration der einzelnen Gewebebestandteile abhängen.
Um diese Abhängigkeit aufzulösen, wurde die Raman-Spektroskopie mit der Rück-

streuspektroskopie in einem gemeinsamen Messkopf kombiniert. Wie am Beispiel von ß-Karotin demonstriert werden konnte [RGH09, RGA10], ermöglicht dies die Konzentrationsbestimmung eines bestimmten Ramanstreuers unabhängig von den typischerweise stark variierenden Absorptions- und Streueigenschaften einer biologischen Probe.

Therapie

Die Absorption des eingestrahlten Lichts wird in der Laserchirurgie und der Laser-Thermotherapie zur lokalen Erwärmung des Gewebes genutzt (siehe Kapitel „Laser – Therapie und Diagnostik“). Mit optimierten Wellenlängen können dabei gezielt bestimmte Gewebetypen oder Organe erreicht werden. Entscheidendes Kriterium für die Anwendbarkeit entsprechender Verfahren ist hier die Eindringtiefe des Lichtes ins Gewebe.



Optisch-anatomisches Modell der Fingerspitze für die Pulsoxymetrie. Eingetragen sind Lichtpfade einer MC-simulierten Transmissionsmessung. ***Rot:*** *Knochengeometrie.* ***Gelb:*** *Bindegewebe.*

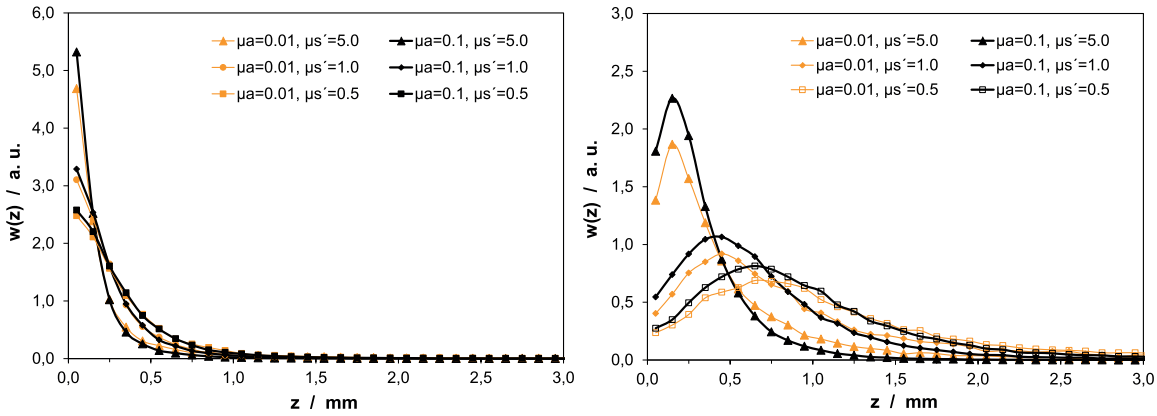
Die Photodynamische Therapie verwendet lokal photoinduzierte Prozesse, die durch Photosensitizer ausgelöst werden.

Monte-Carlo-Simulation der Lichtausbreitung

Die Lichtausbreitung in stark streuenden Geweben kann mit der Monte-Carlo (MC)-Methode berechnet werden. Hierbei wird durch einen stochastischen Prozess ein Ensemble von Lichtpfaden (Trajektorien) berechnet, aus dem sich die räumliche Verteilung der Strahlungsdichte und entsprechender Intensitäten ableiten lassen. Hieraus können Größen wie Absorption von Strahlung im Gewebe und resultierende Temperaturerhöhung, Abstrahlung von remittierter Strahlung an der Oberfläche und entsprechende Detektorsignale oder die Fluoreszenzentstehung und -ausbreitung vorhergesagt werden.

Ein optisches Messverfahren kann vor dem aufwändigen Bau eines Prototypen mit MC-Rechnungen in verschiedenen Konfigurationen simuliert und optimiert werden. Auch für die Fehlertoleranzbestimmung, Fehlersuche und die Einschätzung von Störgrößen stellen Simulationsrechnungen ein effizientes Entwicklungswerkzeug dar.

Für ein zu berechnendes Detektorsignal lässt sich bspw. in der MC-Rechnung die Ableitung nach einer lokalen Veränderung der optischen Parameter bzw. einer lokalen Änderung einer Substanz im Gewebe direkt berechnen.
Die nachfolgenden Diagramme zeigen die tiefenabhängige Sensitivität einer Raman-Messung an Gewebe. Damit kann die ortsabhängige Sensitivität eines Messverfahrens bestimmt werden.



Sensitivität von fasergestützten Raman-Messungen in Rückstreuung an Gewebe, nach MC-Rechnung. Die relative Sensitivität wird hier als Funktion der Tiefe z im Gewebe dargestellt. Variiert wurden die optischen Parameter. ***Links:*** *Eine einzelne Faser für Anregung und Detektion.* ***Rechts:*** *Eine Anregungs- und eine Detektorfaser. (Faserdurchmesser jeweils 200 µm).*
*Im vorliegenden Fall verringert sich die Eindringtiefe des Messverfahrens wesentlich mit zunehmender Streuung; die räumliche Trennung von Einstrahl- und Detektionsort durch zwei benachbarte Fasern hat eine größere Eindringtiefe zur Folge (**rechts**) [RGL11].*

Eine weitere Anwendung der MC-Methode ist die Bestimmung der optischen Parameter (μ_a, μ_s, g) von Gewebeproben in einem inversen Verfahren. In MC-Rechnungen zu einer Gruppe von optischen Messungen an der Probe werden dabei die optischen Parameter der Probe iterativ variiert, bis die simulierten Signalgrößen mit den gemessenen Größen übereinstimmen. Als Messmethoden finden hierbei die Ulbrichtkugelmethode oder die abstandsabhängige Rückstreumessung Anwendung.
In der LMTB existiert ein großer Datenpool der optischen Parameter vieler Gewebetypen, die mit der Ulbrichtkugelmethode und der inversen MC-Methode bestimmt wurden.

Kontakt

Dr. rer. nat. Jürgen Helfmann
j.helfmann@LMTB.de

Dr. Ingo Gersonde
i.gersonde@LMTB.de

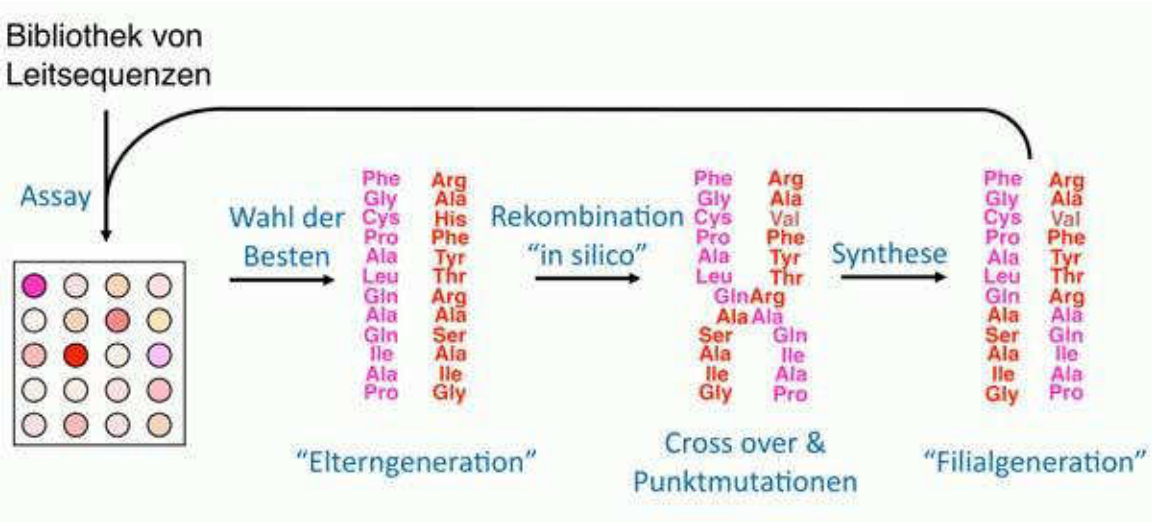
Screening für die molekulare Wirkstoffforschung

Screening in drug development

Molecular drugs for diagnostics and therapy must fulfill certain criteria including properties of affinity, chemical stability and binding kinetics. The standard technology for finding suitable molecules is high-throughput screening. In a different approach we use molecular evolution of peptides to derive optimized molecules from precursors, thereby saving time.
Optical readout devices are required which can measure the binding kinetics of whole peptide libraries, as well as being highly sensitive and measuring label-free.
The highly sensitive measurement of kinetics is effected by total internal reflection fluorescence excitation and detection (TIRF). When certain affinities are achieved, label-free detection of the binding kinetics based on interference spectroscopy can be used.

Bei der Suche nach geeigneten Molekülen zum Einsatz für die Diagnostik und Therapie müssen in der Wirkstoffforschung Eigenschaften wie Bindekonstante, chemische Beständigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit quantitativ ermittelt werden. Diese Größen müssen hochempfindlich und parallel an mehreren Messspots gleichzeitig erfasst werden. Das Standardverfahren hierfür ist die Fluoreszenzmarkierung eines Reaktionspartners und der Nachweis dieser Fluoreszenz. Der Vorteil hierbei ist die einfache Handhabung und die hohe Empfindlichkeit. Nachteilig ist die Notwendigkeit der chemischen Kopplung eines Fluorophors, der die Funktion des Wirkstoffs beeinflusst und damit zu falschen Ergebnissen führen kann. Deshalb strebt man einen labelfreien Nachweis an, der diesen Nachteil nicht aufweist. Dafür wird in der Regel in Kauf genommen, dass die Empfindlichkeit geringer als bei der Detektion per Fluoreszenz ist.

Die LMTB arbeitet im Forschungsverbund (OPTOPROBE, PLOMS) an der Etablierung einer Plattform zur Wirkstoffforschung auf der Basis von Peptiden. Ihr Beitrag hierbei ist der optische Nachweis beim Screening von Bibliotheken. Für den hochempfindlichen Nachweis bei geringer Affinität wird die Fluoreszenz genutzt. In Epifluoreszenzanordnung werden Endpunktbestimmungen von Reaktionen durchgeführt



Molekulare Evolution von Peptiden zur Optimierung der Eigenschaften einer Molekülbibliothek.

und in evaneszenter Anregung können Kinetiken erfasst werden. Bei geringerer Empfindlichkeit aber dafür ohne Fluoreszenzlabel kann durch interferometrischen Nachweis im Bereich größerer Affinität gemessen werden (Projekt LafA).

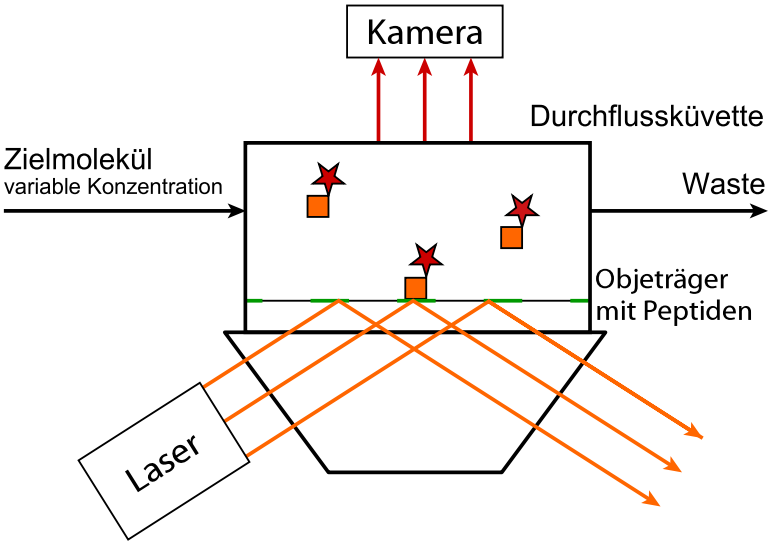
Peptidchip Plattform

Durch die „SPOT Synthese“ können aus Aminosäuren ortsabhängig auf einem Substrat Peptidbibliotheken unterschiedlicher Sequenz aufgebaut werden. In der Peptidchip-Plattform geschieht dies neben dem üblichen Objektträger-Format in Glas-Kapillarplatten, die eine große innere Oberfläche und damit eine große Empfindlichkeit aufweisen. Weitere Vorteile gegenüber der herkömmlichen Synthese auf Zellulose bestehen in einem geringen Fluoreszenzuntergrund, geringer Verdunstung, guter Homogenität und günstigen mikrofluidischen Eigenschaften.

Ziel eines Screenings ist das schnelle Finden von Molekülen mit gewünschten Eigenschaften. Im Gegensatz zu herkömmlichen Ansätzen des „High Throughput Screening“, welche das Synthetisieren und Untersuchen von vielen zufälligen Molekülen bedeuten, geht die LMTB in Anlehnung an die molekulare Evolution des Immunsystems zielgerichtet vor. Ausgehend von einer Bibliothek von Leitsubstanzen werden durch Kreuzung und Mutation der am stärksten bindenden Peptide von Generation zu Generation die gewünschten Eigenschaften verbessert. Insgesamt wird dadurch die Anzahl der notwendigen synthetisierten Peptide drastisch verringert und das Finden von Peptiden mit gewünschten Eigenschaften deutlich beschleunigt [RHF07, HBM06]. Für einen effizienten Evolutionsprozess ist ein empfindliches und möglichst auch labelfreies Nachweisverfahren notwendig.

Fluoreszenznachweis

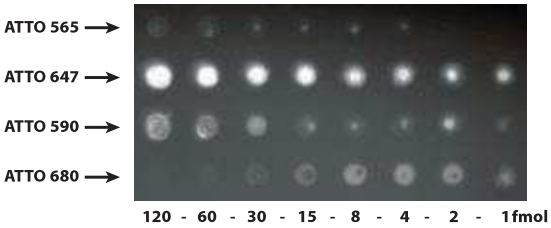
Der Nachweis einer Gleichgewichtsbindungskonstante geschieht durch die Kopplung eines Fluoreszenzlabels an ein Zielmolekül. Das gelöste Zielmolekül wird bei definierten Konzentrationen mit der Peptidbibliothek in Kontakt gebracht und nachfolgend mit Waschlösung gespült. Mit einer Kamera in Epifluoreszenzanordnung wird der Gleichgewichtszustand der Bindung (Endpunktmessung) an der Bibliothek quantitativ erfasst und kann für die molekulare Evolution als Qualitätskriterium genutzt werden.
Soll auch die Reaktionskinetik, also die Hin- und Rückreaktionskonstante erfasst werden, so muss zeitabhängig während der Inkubation mit Ziellösung und während des Ablösens der Zielmoleküle durch Spülen mit Waschlösung gemessen werden. Die Anregung der Fluoreszenz kann dabei in Epi- oder interner Totalreflexions-fluoreszenz-Anordnung (TIRF) erfolgen.



Eine evaneszente Anregung der Fluoreszenz über ein Koppelprisma (TIRF) kann die Anregung fluoreszenzmarkierter Moleküle in der Lösung reduzieren und damit den Kontrast der Bibliotheksfluoreszenzen erhöhen. Die Moleküle binden am Peptid auf dem Objektträger in der Ebene der Totalreflexion.

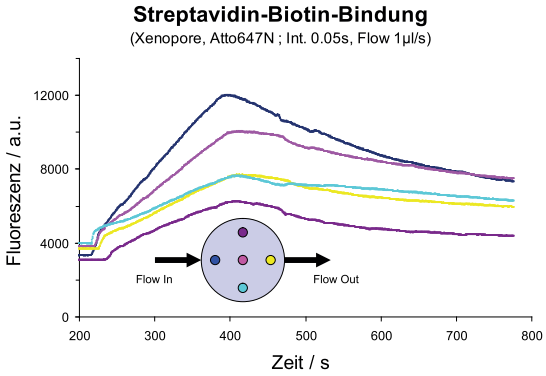
Screening für die molekulare Wirkstoffforschung

Durchflussküvette zur Erfassung der Bindungskinetik. Auf einem Glasträger mit Zu- und Abfluss (zur Beflutung mit Zielmoleküllösung, hier mit roter Tinte) wird von oben der Objektträger (Träger der Peptidarrays) montiert. Eine Spacer-Folie ermöglicht eine definierte Kanalhöhe von 130 µm.



Fluoreszenznachweis mittels Endpunktmessung in TIRF-Anordnung. Gezeigt sind Konzentrationsreihen (120 fmol–1 fmol) verschiedener ATTO-Fluoreszenzfarbstoffe für die Molekülfärbung. Die Fluoreszenzmessung wurde für den Farbstoff ATTO 647 optimiert.

Im Rahmen des Projektes sind verschiedene Endpunkt- bzw. Kinetikmessungen durchgeführt worden. Als Durchflussküvette wurden zwei Glasträger mit Zu- und Abfluss verwendet, welche durch eine Spacer-Folie auf 130 µm Abstand gehalten wurden.
Die Modellsubstanzen für die Bindungsversuche waren der Farbstoff Atto 647, sowie ein Streptavidin-Biotin-Modell.



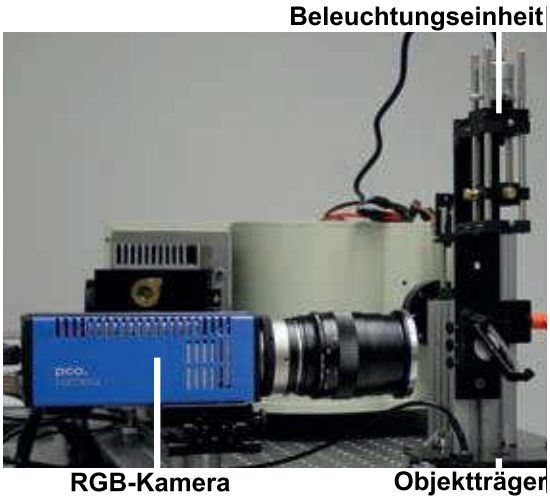
In Epifluoreszenz-Anordnung erfasste Kinetikverläufe (On/Off-Kinetik) des Biotin/Atto 647-Streptavidin-Modells. ***Unten*** *ist das Messfeld mit den diversen Messpositionen im Zentrum der Durchflussküvette gezeigt.*
In diesem ersten Versuch wurde die erwartete Zu- bzw. Abnahme der Bindungen erfasst. Probleme, welche auf die Fluidik in der Küvette zurückgeführt werden, führen aktuell noch zu Asymmetrien der Signale über das Messfeld.

Bei einer in Epifluoreszenz erfassten Bindungskinetik wird an verschiedenen Messpositionen innerhalb der Küvette die Fluoreszenz als Maß für die Bindung in Abhängigkeit von der Zeit erfasst. Die Verläufe können dabei mit dem kinetischen Bindungsverhalten an den Messpositionen innerhalb eines Peptidarrays in Beziehung gesetzt werden. Die Auswertung des An- und Abstiegverhaltens soll die Berechnung der Bindungskonstanten ermöglichen.
Aktuell wird vordergründig an Fragen der Fluidik gearbeitet, da Strömungen und Turbulenzen die angestrebte zeitliche und örtliche Auflösung stark beeinträchtigen können.

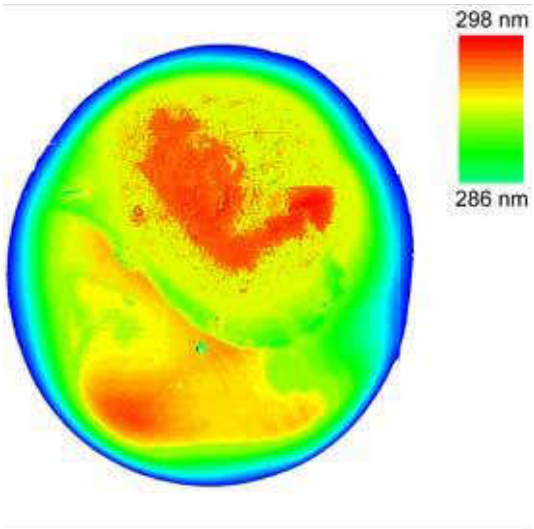
Interferometrischer Nachweis

Ein wesentlicher Vorteil von labelfreien Methoden ist, dass die Kinetik von Bindungsreaktionen an der Oberfläche ohne aufwändige Fluoreszenzmarkierung erkennbar ist. So kann zum Beispiel eine Änderung der Schichtdicke bei der Interferenzspektroskopie beobachtet werden. Die physikalische Grundlage der Methode ist die Weißlichtinterferenz an dünnen Schichten. Die zeitaufgelöste Schichtdickenbestimmung erfolgt durch die Beobachtung der Position eines Minimums oder Maximums des Interferenzspektrums über die Zeit.

Screening für die molekulare Wirkstoffforschung



Aufbau für die 2D interferometrische labelfreie Spektroskopie mit einer RGB-Kamera. Der Aufbau besitzt eine Beleuchtungseinheit bestehend aus einer breitbandigen Lichtquelle und dem optischen Kollimator. Der Kollimator erzeugt einen parallelen Lichtstrahl für die Beleuchtung eines Objektträgers. Das zurückgestrahlte Licht vom Objektträger wird durch einen Strahlteiler der RGB-Kamera zugeführt.



2D ausgewerteter Messpunkt (Durchmesser: ca. 20 mm), beladen mit einer Molekularschicht aus Albumin. Die Auswertung zeigt eine gute räumliche Empfindlichkeit (Auflösung der Unebenheiten der Albuminschicht) mit einer Messgenauigkeit von 0,025 nm.

Im Rahmen des laufenden Projekts LafA wurden zwei Messverfahren der zweidimensionalen (2D) interferometrischen labelfreien Detektion für eine praktische Realisierung entwickelt.

Das erste Verfahren bedient sich einer Wellenlängenseparation in der Lichtquelle mittels eines schmalbandigen Filters, welcher durch Winkelveränderung in der Wellenlänge verschoben werden kann. Die 2D-Bilderfassung und spektrale Auflösung erfolgt durch die sukzessive Aufnahme von S/W-Kamerabildern bei unterschiedlichen Filterwinkeln.

Das zweite Verfahren benutzt eine breitbandige Beleuchtungsquelle. In diesem Fall wird lediglich ein RGB-Sensor der CCD-Kamera als einziges wellenlängenempfindliches Element verwendet. Dieses Verfahren hat keine mechanisch rotierenden Bauteile für die Wellenlängenseparation, liefert aber gleichzeitig nur eine geringe spektrale Auflösung.

In beiden Anordnungen ist eine gute Messgenauigkeit und Empfindlichkeit erreicht worden. Bei einer Testmessung an einem Objektträger, welcher mit einer Molekularschicht Albumin beladen wurde, konnte eine Messgenauigkeit der Schichtdicke von 0,025 nm erzielt werden. Dies bedeutet, dass geringe Änderungen der Belegungsdichte aufgelöst werden können und damit die Bindungskinetik ermittelt werden kann. Der Aufbau mit einer RGB-Kamera ermöglicht zeitaufgelöste 2D-Untersuchungen von beschichteten Flächen mit einem Durchmesser von ca. 20 mm. Die beste räumliche Auflösung des Messaufbaus beträgt 50x50 µm.

In einem nächsten Schritt wird dieses Verfahren zusammen mit einem mikro-fluidischen Aufbau für biomolekulare Bindungsreaktionen verwendet, um Bindungskinetiken zwischen verschiedenen Biomolekülen zu untersuchen.
Als erste Maßnahme in dieser Richtung wurde ein C-basiertes Programm für die Simulation von Bindungskinetiken entwickelt. Dieses Programm kann einen Bindungsprozess für eine beliebige Gestaltung des mikro-fluidischen Systems und für eine Vielzahl von experimentellen Parametern (wie zum Beispiel Diffusions- und Bindungskonstante, Reagenzkonzentrationen, Flussgeschwindigkeit) mit hoher Genauigkeit simulieren.

Die Arbeiten wurden gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (FKZ 13N10501, 13N8471)

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

und durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (FKZ F090032) im Rahmen des Förderprogramms „F&E-Förderung gemeinnütziger externer Industrieforschungseinrichtung in Ostdeutschland – Innovationskompetenz Ost (INNO-KOM-Ost)“.

Kontakt

Dr. rer. nat. Jürgen Helfmann
j.helfmann@LMTB.de

Dr. Ihar Shchatsinin
i.shchatsinin@LMTB.de

Rijk Schütz
r.schuetz@LMTB.de

Optische Blutsensorik

Blood sensor

Blood has very special light absorbing and scattering properties with hemoglobin as the dominant absorber in the visible spectral range. Many investigations on light transport through blood and the optical properties depending on parameters like oxygen saturation, flow rate, hematocrit (concentration of red blood cells) were conducted at LMTB and form the basis for development of new optical blood sensor technology.
One of these new technologies is a method to monitor blood parameters, such as oxygen saturation and concentration of the red blood cells, when using a heart-lung machine. A contamination-free optical online monitoring system was developed at the LMTB that has already been successfully tested under clinical conditions. Further research led to the development of a hemoglobin sensor, a novel method for the quality control of blood conserves with a limited shelf life. The measurement of absolute hemoglobin concentration in skin would help in diagnosis or therapy monitoring of several diseases or simple for donor suitability evaluation and is the aim of another research project.

„Blut ist ein besonderer Saft“, stellte schon Goethe fest. Neben der lebenswichtigen Funktion ist es nicht nur strömungsmechanisch eigenwillig, sondern weist auch optisch ganz spezielle Eigenschaften auf. Blut enthält mit seinem hohen Zellanteil verschiedenartige Streukörper, von denen die roten Blutkörperchen das Verhalten der Lichtstreuung wesentlich prägen. Die Absorption im sichtbaren Spektralbereich wird durch das Hämoglobin in den roten Blutkörperchen dominiert. Zu den optischen Eigenschaften von Blut wurden an der LMTB umfassende Untersuchungen in Abhängigkeit von u.a. Sauerstoffsättigung, Fließgeschwindigkeit, Hämatokrit (Konzentration der roten Blutkörperchen) und Hämolyse durchgeführt. Diese Untersuchungen stellen eine wichtige Basis für die Vorhersage der Wechselwirkung von Licht mit Blut bzw. perfundierten Geweben dar.

Für den Nachweis von Blutparametern wie Hämoglobingehalt, Hämatokrit und Sauerstoffsättigung werden an der LMTB Sensoren entwickelt, die auf der Methode der ortsaufgelösten Rückstreuspektroskopie basieren. Ausgehend von einer Plattformtechnologie unter Verwendung innovativer LED-Technik werden diese Sensoren für jede Anwendung hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber dem nachzuweisenden Parameter optimiert. Die Sensoren können sowohl im OP als auch in der Hämatologie und Transfusionsmedizin eingesetzt werden.

Dazu gehört ein verbessertes Verfahren zur Kontrolle der Blutparameter Sauerstoffsättigung und Hämatokrit während des Einsatzes von Herz-Lungen-Maschinen. Diese von der LMTB entwickelte,

Hämoglobinsensor zur Messung des freien Hämoglobins als Qualitätsmerkmal von Blutkonserven direkt am Schlauch des Blutbeutels.

Optische Blutsensorik

Sensoren zur Messung von Sauerstoffsättigung und Hämatokrit am fließenden Blut. Der Sensor wird an eine Küvette angeschlossen, die in einen Blutkreislauf einer Herzlungenmaschine integriert ist.

hochgenaue optische Online-Überwachung wurde bereits erfolgreich unter klinischen Bedingungen getestet. Für solche Sensoren wurden dauerhafte Grauphantome entwickelt, die ähnliche Messwerte wie Blut liefern und zur Kalibrierung der Sensoren eingesetzt werden können.

Ein weiterer Entwicklungsschwerpunkt ist der Aufbau von Sensoren für eine neuartige Qualitätssicherung von nur begrenzt haltbaren Blutkonserven. Bisher werden allein in Deutschland aus Sicherheitsgründen jährlich etwa 380.000 Blutpräparate vernichtet, da die Verwendbarkeit der etwa 6,5 Mio. jährlich in Deutschland zur Transfusion freigegebenen Präparate nur stichprobenweise durch das Öffnen einzelner Blutbeutel überprüft werden kann, die dann aber verworfen werden. Der neue Sensor bietet über die optische Messung des freien Hämoglobins erstmals die Chance, jeden Blutbeutel zeitnah in geschlossenem Zustand und auch mehrfach zu testen. Für diese Leistung hat die LMTB den Innovationspreis Berlin-Brandenburg 2003 erhalten und arbeitet derzeit an der Weiterentwicklung dieser Technologie für den Routineeinsatz.

Die Erfassung von Durchblutung und Hämoglobinkonzentration in der Haut, die beide wichtige Parameter zur Diagnose vieler Krankheiten und für die Verlaufskontrolle von Therapien darstellen, stellen einen weiteren Forschungsansatz dar.

Als Basis einer speziellen Sensortechnologie dient ein frequenzaufgelöstes Laser-Doppler-Verfahren, mit dem eine differenzierte Messung der Durchblutung indirekt über die Bestimmung der Fließgeschwindigkeiten erfolgt, die von der Größe der Blutgefäße abhängt. D.h. dieser Sensor kann mittels spezieller Auswertung des rückgestreuten Lichts zwischen den verschiedenen Fließgeschwindigkeiten und damit auch zwischen unterschiedlichen Gefäßdurchmessern differenzieren.

Evaluation und Kalibrierung von Sensoren am Blutkreislauf einer Herz-Lungen-Maschine.

Optische Blutsensorik

Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration direkt in der Haut wird aktuell unter Verwendung der Methode der ortsaufgelösten Rückstreuspektroskopie untersucht. Durch das Eliminieren der Einflüsse der störenden Lichtstreuung in der Haut kann aus spektroskopischen Messungen die Hämoglobinkonzentration im Blut ermittelt werden. Die Notwendigkeit der Entnahme einer Blutprobe würde mit einer solchen Methode entfallen und so die Diagnose und Überwachung von Krankheiten oder die Prüfung der Eignung von Blutspendern deutlich erleichtert.

Gefördert durch den Senat von Berlin und kofinanziert mit Mitteln der Europäischen Union (EFRE).

Berlin

EFRE
...eine Chance durch Europa!

Europäische Union
„Investition in Ihre Zukunft"
Europäischer Fonds für regionale Entwicklung

Kontakt

Dr. rer. medic. Uwe Netz
u.netz@LMTB.de

Dr. Karsten Liebold
k.liebold@LMTB.de

Ortsaufgelöste Rückstreuspektroskopie

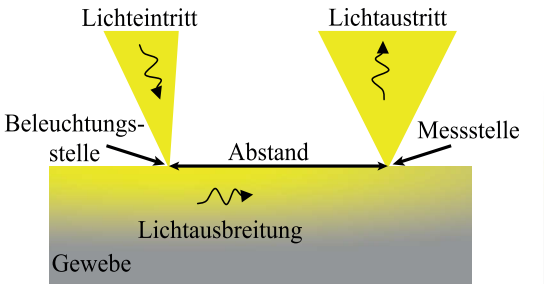
Spatially resolved reflectance spectroscopy

Evaluation of light absorption in tissue enables information to be gathered about the existence, chemical composition and concentration of important diagnostic markers.
In most parts of the body, transmission of visible light and adjacent regions of the electromagnetic spectrum is too weak to be measured with an adequate signal-to-noise ratio. Therefore optical *in-vivo* reflectance measurements are necessary.
In order to determine the relevant parameters, i.e. absorption and scattering coefficients, the distribution of the light remitted along the surface must be spatially resolved [ARH10]. This measuring principle can be integrated into small sensors or can be realized using optical fibers [ALR11]. The relevant parameters can be extracted by combining measurement data with theoretical or numerical models.

Über die Absorption von Licht in Gewebe können Informationen über das Vorhandensein, die chemische Zusammensetzung und Konzentration wichtiger diagnostischer Marker gewonnen werden.
Für den sichtbaren Bereich des Lichtspektrums und für die angrenzenden Wellenlängenbereiche sind die Körperpartien bis auf wenige Ausnahmen zu undurchlässig, um Transmissionsmessungen durchzuführen. Daher bieten sich stattdessen optische *In-vivo*-Messungen des vom Gewebe zurückgestreuten Lichtes an. Allerdings ist in der Rückstreuung der Einfluss von Absorption und Streuung vermischt, was die Konzentrationsbestimmung der Marker erschwert.
Um die wesentlichen Parameter, nämlich Absorptions- und Streukoeffizient, getrennt voneinander zu bestimmen, muss zum einen die von der Oberfläche rückgestreute Lichtverteilung ortsaufgelöst erfasst werden [ARH10]. Zum anderen werden theoretische oder numerische Modelle benötigt, um aus der Menge der Messdaten die Absorptions- und Streukoeffizienten zu extrahieren. Dieses Messprinzip lässt sich in sehr kleine Sensoren integrieren oder auch durch Lichtleiterbündel [ALR11] realisieren.
Die ortsaufgelöste Messung hat den zusätzlichen Vorteil, dass mit zunehmendem Abstand zwischen Beleuchtungs- und Messstelle Signaturen durch Licht-absorbierende Bestandteile immer stärker hervortreten. Die beschriebene Messmethode hat also eine höhere Sensitivität als alternative Verfahren, die das gestreute Licht nur als Gesamtes messen.

Messung und Messsignale

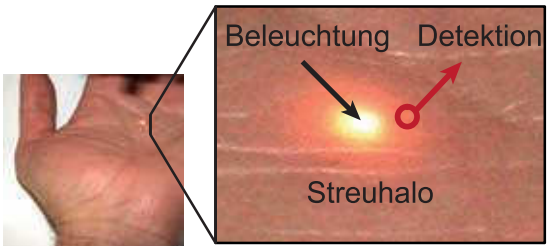
Nachfolgend ist das ortsaufgelöste Messverfahren schematisch dargestellt.



Schema der ortsaufgelösten Rückstreumessung mit der Lichtausbreitung in Gewebe von der Beleuchtungsstelle zur Messstelle.

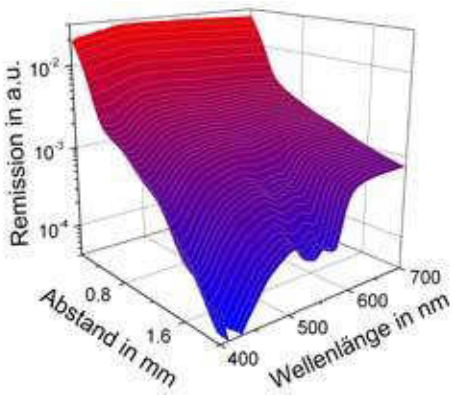
Zur ortsaufgelösten Messung der Reflektion von Licht durch Gewebe wählt man meist eine punktförmige bzw. kreisförmige Beleuchtung. Das Licht dringt in das Gewebe ein, wird gestreut und tritt seitlich versetzt aus dem Gewebe wieder aus. Die Messgröße ist die austretende Lichtleistung im Verhältnis zur eingestrahlten Leistung und wird als Remission bezeichnet.

Ortsaufgelöste Rückstreuspektroskopie



Reale Situation im Vergleich zur vorherigen schematischen Darstellung. ***Links*** *ist eine Handinnenseite mit einer beleuchteten Stelle abgebildet.* ***Rechts*** *ist diese beleuchtete Stelle vergrößert mit dem Streuhalo dargestellt. Die Helligkeit dieses Streuhalos wird mit der ortsaufgelösten Rückstreumessung in Abhängigkeit des Abstandes zwischen Beleuchtungs- und Austrittsstelle bestimmt.*

Die obere Abbildung stellt den Zusammenhang nochmal anhand einer realen Messsituation dar.
Das untere Diagramm zeigt die Abnahme der Remission mit zunehmendem Abstand von der Einstrahlstelle und die Veränderung der Stärke der Abnahme mit der Wellenlänge des Lichtes. Daraus kann auf das Vorhandensein und die Konzentration chemischer Verbindungen im Messvolumen geschlossen werden.

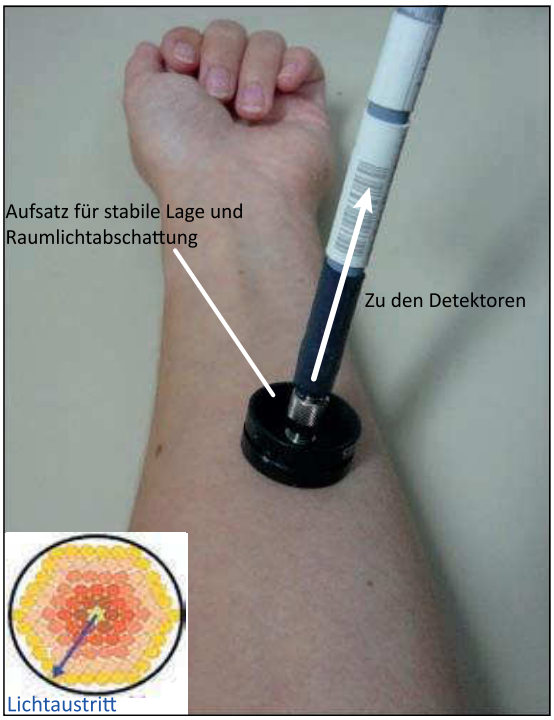


An einem Handballen in verschiedenen Abständen zur Beleuchtungsstelle gemessene Remissionsspektren für den sichtbaren Spektralbereich (400–700 nm). Zwischen 500 nm und 600 nm sowie bei 415 nm ist das Signal von oxygeniertem Hämoglobin erkennbar. Deutlich zu sehen ist auch die Zunahme des Kontrastes vom Hämoglobin-Signal mit dem Abstand.

Technische Umsetzung

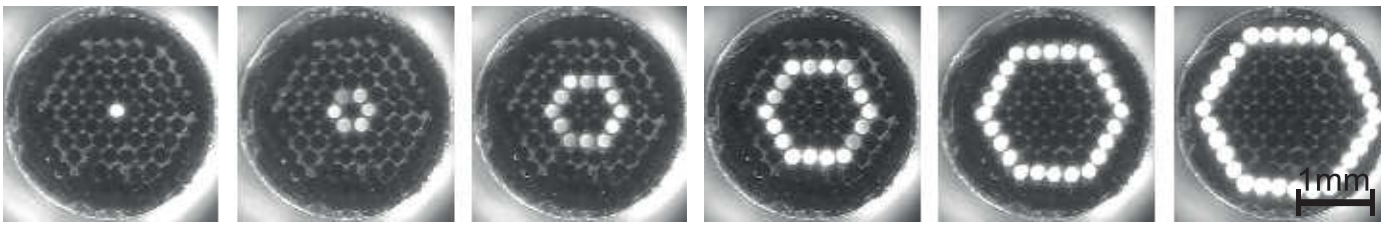
Die Umsetzung des Messverfahrens in einen Sensor wurde in der LMTB unter anderem mit Faserbündeln realisiert. Statt der festen Anordnung mit Faserbündeln wurde zudem eine flexible Variante mit Abbildungsoptiken und kontinuierlich einstellbaren Abständen entwickelt.

Die untere Abbildung zeigt die für das Verfahren typische Zusammenschaltung vieler Einzelfasern in Ringe mit verschiedenen Radien. Die Beleuchtungsfaser ist in der Mitte des Bündels platziert. Die Faserringe werden an jeweils getrennte Detektoren angeschlossen, damit die Remission ortsaufgelöst und *in-vivo* erfasst werden kann.



Aufsetzen des Faser-Messkopfes zur In-vivo-Messung der ortsaufgelösten Rückstreuung der Haut. Die Faserbündel, im ***Inlay*** *von unten dargestellt, verbinden die Hautoberfläche optisch mit den Detektoren. Der blaue Pfeil kennzeichnet das Licht, welches in Richtung der Hautoberfläche aus der Beleuchtungsfaser austritt.*

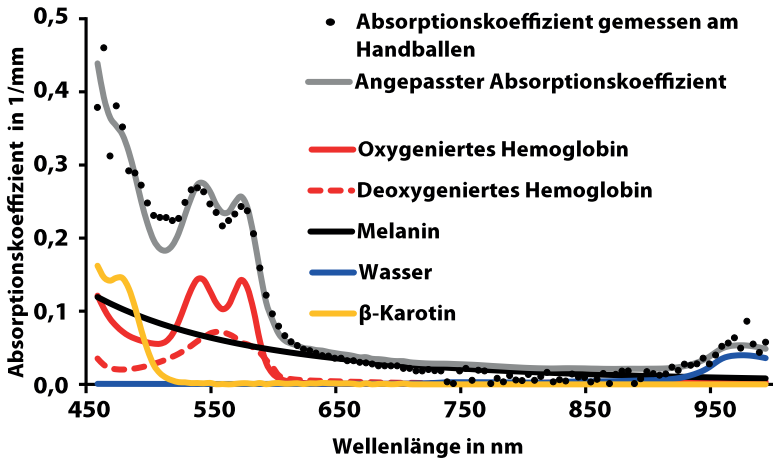
Ortsaufgelöste Rückstreuspektroskopie



Darstellung der Endflächen der ringförmig gebündelten Fasern von der Messkopf-Seite aus gesehen. Jeder Ring hat einen anderen Abstand zur zentralen Beleuchtungsfaser und ist auf der Messbündel-Seite jeweils an einen anderen Detektor angeschlossen. Um die Ringe sichtbar zu machen wurde die Lichtleiter-Konstruktion von der Messbündel-Seite aus beleuchtet. Solche Faserbündel sind für ortsaufgelöste In-vivo-Messungen besonders geeignet, da man damit nahezu jede Stelle am Körper erreichen kann.

Differenzierung und Bestimmung der Konzentration von Molekülen

Um die zur Gesamtabsorption beitragenden Moleküle zu identifizieren, nutzt man deren charakteristische Absorptionssignaturen. Durch die Unterschiede in den Absorptionsspektren können die jeweiligen Moleküle voneinander unterschieden werden. Es werden unter Verwendung der reinen Absorptionsspektren der enthaltenen Moleküle die Konzentrationen der einzelnen Komponenten wie Hämoglobin, Melanin, Wasser, Bilirubin und Karotinoide durch einen Anpassvorgang getrennt bestimmt [AHG11].



Am Handballen mit ortsaufgelöster Rückstreuung gemessenes Absorptionsspektrum im Vergleich zu Absorptionsspektren von in der Haut vorkommenden Substanzen. In grau ist das aus den Einzelspektren zusammengesetzte Absorptionsspektrum dargestellt, welches die beste Anpassung an die Messung darstellt. Aus den Verhältnissen, wie stark ein Molekülspektrum beiträgt, lassen sich die Konzentrationen ermitteln.

Bedeutung der Karotinoide für den Gesundheitsstatus

Karotinoide sind Bestandteil des Abwehrsystems gegen oxidative Prozesse und reaktive chemische Verbindungen. Karotinoide sind, im Gegensatz zu anderen Antioxidantien, optisch nachweisbar. Daher werden sie als körpereigene Marker für die gesamte Substanzklasse der Antioxidantien herangezogen.

Weil die Karotinoide mit der Nahrung aufgenommen werden, lässt sich aus der Stärke ihres optischen Signals auf die Ernährungsgewohnheiten von Individuen schließen.

Vermehrt tauchen auf dem Markt karotinoidhaltige Präparate auf, die die Gesundheit fördern sollen. Dies zeigt den Bedarf an Messmethoden, um den Gehalt an Karotinoiden *in-vivo* und *in-vitro* zu quantifizieren. Neben der Raman-Diagnostik kann die optische Streulichtspektroskopie hier einen Beitrag leisten und Alternativen anbieten. Vorteile sind die geringeren Kosten im Vergleich zur Raman-Methode, die Miniaturisierbarkeit und die weniger komplexen Versuchsaufbauten. Die ortsaufgelöste Rückstreuung wird in einem aktuellen Projekt der LMTB zur Konzentrationsbestimmung von β-Karotin eingesetzt. Der Einfluss der Ernährung auf das ortsaufgelöste Rückstreu-Signal von β-Karotin konnte bereits gezeigt werden.

Bedeutung des Wassergehalts von Geweben für die Medizin

Bei der chronischen Herzinsuffizienz wird insbesondere in den Beinen vermehrt Wasser abgelagert, was in der Regel nur systemisch durch Wiegen erfasst wird. Steigt die Wassereinlagerung an, so muss der Patient medikamentös neu eingestellt werden, was bei rechtzeitiger Erkennung gut möglich ist. Wird die Wassereinlagerung jedoch zu spät erkannt, so kommt es zu einer sogenannten Dekompensation, die als eine der häufigsten Gründe für stationäre Aufenthalte in Kliniken gilt.
Um Dekompensationen in Zukunft frühzeitig, nicht-invasiv und ortsspezifisch feststellen zu können, entwickelt die LMTB zusammen mit Industriepartnern einen optischen Wassersensor mit telemedizinischer Anbindung.

Gefördert durch den Senat von Berlin und kofinanziert mit Mitteln der Europäischen Union (EFRE).

Berlin

EFRE
...eine Chance durch Europa!

Europäische Union
„Investition in Ihre Zukunft"
Europäischer Fonds für regionale Entwicklung

Kontakt

Dr. rer. nat. Jürgen Helfmann
j.helfmann@LMTB.de

Laser therapy and diagnostics

Laser light plays an essential role in medicine since more than 50 years due to its special features. Beside ophthalmology and dermatology laser light is used in dentistry and based on the latest progress in endoscopy also in abdominal surgery, neuro and vascular surgery. The high power density of laser beams can be used for thermal cutting and tissue ablation in surgery. By simultaneous coagulation of blood vessels the intervention is nearly bloodless.
New brilliant diode lasers and the next generation of fiber applicators with integrated scattering centers open new and more effective applications in classical laser surgery and laser induced thermotherapy (LITT). By knowing the temperature influence on the surrounding tissue, the therapy regime can be optimized for more gentle applications.
In diagnostics laser and other monochromatic light sources are used for the recognition of specific interactions with molecular structures. With Raman spectroscopy, e.g., regular tissue can be discriminated from tumor and pre-stage tumor tissue.

Nachdem Laser anfangs vor allem in der Augenheilkunde und Dermatologie Anwendung fanden, werden sie heute in nahezu allen medizinischen Fachgebieten, vor allem aber in der Zahnmedizin und bedingt durch den Fortschritt in der Endoskopie auch in der Viszeral-, Gefäß- und Neurochirurgie eingesetzt.
Das Schneiden und Abtragen von Gewebe erfolgt dabei berührungsfrei und blutstillend ohne das umliegende Gewebe zu schädigen.
Auch beim Einsatz von dem Laser vergleichbaren Lichtquellen werden die Fortschritte in der Medizintechnik zu neuen Behandlungswegen in Therapie und Diagnostik führen. Diagnostisch erhobene Daten können zunehmend telemetrisch übermittelt werden, wobei das Ziel immer in der Erkennung von molekularen Veränderungen im Gewebe und im Stoffwechsel noch lange vor der krankhaften Manifestierung der Veränderung liegt. Dabei fließen die klassischen Grenzen zwischen Therapie und Diagnostik immer mehr ineinander.

In diesem Zusammenhang verfolgt die LMTB verschiedene Forschungsansätze:

- Untersuchungen zur Eignung neu entwickelter Diodenlaser für die Medizintechnik
- Laserbearbeitung von neuen Glasfaserapplikatoren für medizinische Anwendungen
- Untersuchungen an Zellkulturen zur Überlebenswahrscheinlichkeit bei verschiedenen Zeit- und Temperaturregimen
- Nicht-invasiver Nachweis von Tumorvorstufen durch Raman-Spektroskopie

Untersuchungen zur Eignung neu entwickelter Diodenlaser für die Medizintechnik

Neue Entwicklungen bei den Laser- und Lichtquellen versprechen verbesserte Behandlungsmethoden. Bisher wurden zum Schneiden, Abtragen und Koagulieren von Gewebe vorwiegend CO_2-Laser verwendet. Diese Lasersysteme verfügen jedoch bauartbedingt über eine schlechte Energiedichte und Strahlqualität. Zudem gibt es für die verwendete Wellenlänge um 10,6 µm praktisch keine medizinisch einsetzbaren Glasfasern. Im Vergleich dazu arbeiten Diodenlaser in einem Wellenlängenbereich um 1500 nm, für den geeignete Glasfasern verfügbar sind. Desweiteren zeichnet die neuartigen Diodenlaser neben einer verbesserten Energiedichte ein sehr gutes Strahlprofil aus.

Laserbearbeitung von neuen Glasfaserapplikatoren für medizinische Anwendungen

Die LMTB beschäftigt sich schon seit vielen Jahren mit dem therapeutischen Verfahren der laser-induzierten Thermotherapie (LITT), bei dem durch Lichtleitfasern Laserlicht gezielt in den Körper eingebracht wird. Im einfachsten Fall geschieht dies über eine „bare fiber“ oder aber über spezielle Applikatoren. Diese bestehen aus einer Silikonmatrix mit eingebetteten Streuzentren, die eine räumliche Verteilung der Laserstrahlung am distalen Ende der Faser bewirkt. Die Herstellung dieser Faserapplikatoren ist sehr aufwändig. In einem Projekt wird daher die langjährige Erfahrung in der Laser-Mikromaterialbearbeitung genutzt, um Streuzentren mit Hilfe kurzgepulster Laserstrahlung direkt in die Lichtleitfaser einzubringen. Diese Methode ist automatisierbar und damit deutlich reproduzierbarer und kostengünstiger als die herkömmliche manuelle Fertigung. Zudem können die mittels Laser-Mikromaterialbearbeitung hergestellten Faserapplikatoren besser an individuelle medizinische Einsatzmöglichkeiten angepasst werden.

Untersuchungen an Zellkulturen zur Überlebenswahrscheinlichkeit bei verschiedenen Zeit- und Temperaturregimen

Eine wesentliche Rolle bei der Planung thermischer Therapieanwendungen wie der LITT spielt der Einfluss der Temperatur auf die zu behandelnden Zellen sowie auf das umgebende Gewebe. Es ist bekannt, dass Tumorzellen aufgrund einer verminderten Thermoregulation eine höhere Temperaturempfindlichkeit als gesunde Zellen aufweisen und schon bei Temperaturen zwischen 40°C bis 44°C reversibel oder irreversibel geschädigt werden können. Daher wird in einem Projekt der Temperatureinfluss auf gesunde und kranke Zellen mit der „Lab on the Chip“-Technologie untersucht. Damit sollte es in Zukunft möglich sein, laserbasierte Anwendungen noch gezielter und unter weitestgehender Schonung des umliegenden Gewebes durchzuführen.

Nicht-invasiver Nachweis von Tumorvorstufen durch Raman-Spektroskopie

In diesem Projekt nutzt die LMTB die spezifische Streuung des monochromatischen Laserlichts beim Auftreffen auf Moleküle des untersuchten Gewebes (Raman-Streuung). Tumorgewebe oder dessen Vorstufen haben eine andere molekulare Zusammensetzung als gesundes Gewebe, so dass die veränderte Wellenlänge des eingestrahlten Laserlichts durch ein charakteristisches Spektrum identifiziert werden kann. So lässt sich gesundes von krankem Gewebe unterscheiden.
Im Projekt RaDiag konnte in einer *Ex-vivo*-Studie Zervixkarzinom-Gewebe bzw. dessen Vorstufen von gesundem Zervix-Gewebe differenziert werden. In einer zweiten Anwendung sollen in einer *In-vivo*-Studie verschiedene maligne Tumortypen der Haut mit nicht-malignen Gewebeveränderungen verglichen werden.

Kontakt

Dipl. Ing. Verena Knappe
v.knappe@LMTB.de

Dr. Jörg Schickedanz
j.schickedanz@LMTB.de

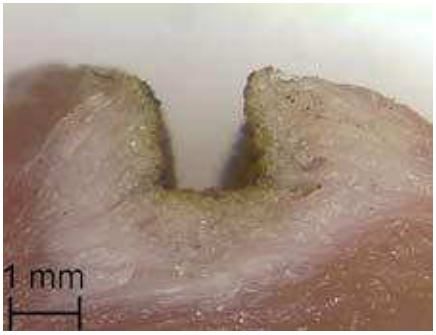
Dr. rer. nat. Jürgen Helfmann
j.helfmann@LMTB.de

New diode lasers for surgical applications

For many chirurgical applications, such as cutting and coagulation of tissue, the application of diode lasers in the infrared spectral range is becoming increasingly important. Due to the high absorption of the water confined in the tissue and the availability of well-suited light guiding fibers, high power InP-based diode lasers emitting in the region of 1470 nm are therefore in the focus of research. A comparative study of the laser tissue interaction at 980 nm, 1064 nm and 1470 nm has been performed using bare fiber as well as a focusing handpiece. The results reveal that laser radiation at 1470 nm shows promising advantages and future capabilities for chirurgical applications.

Dank der Fortschritte in der Halbleitertechnik konnten in den vergangenen Jahren sowohl die Effizienz wie auch die Leistung und die Strahlqualität von kompakten Diodenlasersystemen deutlich erhöht werden. Dies führt zu niedrigeren Gesamtkosten und einer verbesserten Handhabung durch die geringere Komplexität der Laser. Insbesondere die Strahlführung der Diodenlaserstrahlung in einer Lichtleitfaser ist für viele Anwendungen von Vorteil. Diodenlasersysteme spielen u.a. für chirurgische Anwendungen in der Medizintechnik, z.B. zum Schneiden und Abtragen von Gewebe als auch zur Gewebekoagulation, zunehmend eine bedeutende Rolle.

Langwellige CO_2-Laser sind für viele medizinische Applikationen momentan die etablierten Systeme. Von großem Nachteil ist jedoch, dass für die Wellenlänge des CO_2-Lasers (10,6 µm) keine brauchbaren Lichtleitfasern existieren. Es muss mit relativ unhandlichen Spiegelgelenkarmen gearbeitet werden, was minimal-invasive



Querschnitt einer mit der „bare fiber" bearbeiteten Muskel-Gewebeprobe (Schwein) bei 1470 nm und 80 W: In der Umgebung des Abtragsbereichs ist der stark ausgeprägte, weiße Koagulationssaum zu erkennen. An den Rändern des Abtragbereichs tritt Karbonisierung auf.

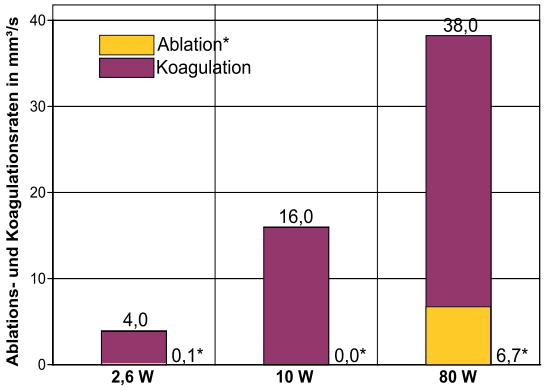
Anwendungsmöglichkeiten nahezu ausschließt. Dies macht Lasersysteme im nahen infraroten Spektralbereich mit Wellenlängen < 2 µm sehr interessant, für die geeignete Fasern existieren.

Neben etablierten Diodenlaser-Wellenlängen um 980 nm, bei denen die Koeffizienten für die Lichtabsorption des im Gewebe enthaltenen Wassers und Hämoglobins vergleichbare Werte annehmen und Gewebe mit hoher Eindringtiefe gleichförmig bearbeitet werden kann, liegt der Fokus immer mehr auf der Entwicklung neuartiger Diodenlasersysteme mit Emissionswellenlängen im Bereich von 1450–1550 nm. Die hohe Wasserabsorption, wodurch die Laserstrahlung bereits nach wenigen Mikrometern vom Gewebe vollständig absorbiert wird, erlaubt hier räumlich exakt umschriebene chirurgische Anwendungen.
Die Ausgangsleistung einzelner Diodenlaser in diesem Spektralbereich ist jedoch zu gering. Um dennoch die benötigten hohen Ausgangsleistungen von 20 W bis 100 W zu gewährleisten, ist es üblich, eine Vielzahl von Einzelemittern in einer flächigen Anordnung nebeneinander zu positionieren und die abgegebene Laserstrahlung

mittels geeigneter Optiken zu überlagern und anschließend effizient in eine Glasfaser einzukoppeln. Ein Nachteil dieser Technik ist, dass für medizinische Applikationen bislang nur Fasern mit einem relativ hohen Faserquerschnitt von mehreren hundert Mikrometern Durchmesser verwendet werden können.

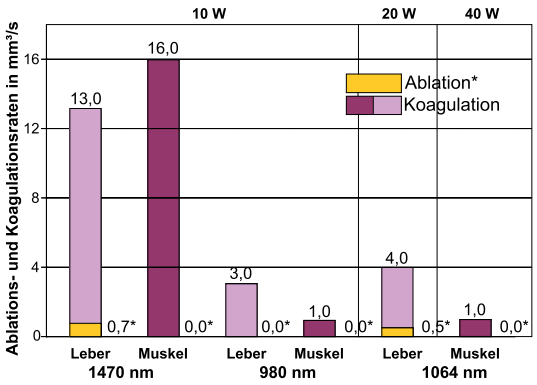
An der LMTB wurde im Rahmen des Projektes „LaPoLas“ („Langwellige Hochleistungslaser für die Medizin- und Umweltmesstechnik“) eine vergleichende Studie der Gewebewirkung von zwei fasergekoppelten Diodenlasern mit λ = 980 und 1470 nm sowie einem Nd:YAG-Laser mit λ = 1064 nm an Leber- und Muskel-Gewebeproben vom Schwein durchgeführt. Hinsichtlich der Applikation ist es üblich, entweder eine „bare fiber“ in Kontakt oder Non-Kontakt oder aber ein Handstück mit einer zusätzlichen Optik zu verwenden. Während die „bare fiber“ einen divergenten Strahl abgibt, so dass sich der kleinste Spotdurchmesser und damit die höchste Energiedichte beim Arbeiten im Kontakt-Modus ergibt, kann mittels optischem Handstück die Energie in einem gegebenenfalls noch kleineren Spot gebündelt werden. Mit dem Handstück wird üblicherweise berührungslos gearbeitet, wobei durch Variation des Abstandes zum Gewebe die Energiedichte variiert werden kann.

Bei den von der LMTB durchgeführten Versuchen zeigte sich der Diodenlaser mit λ = 1470 nm im Vergleich mit den beiden anderen Systemen als deutlich effizienter. Lediglich im Kontakt-Modus, wo die Absorption nicht so sehr vom nativen Gewebe sondern von der Abbrandschicht am Faserende bestimmt wird, wurde bei allen Wellenlängen die gleiche Wirkung erzielt.



Erzielte Ablations- und Koagulationsraten bei Muskelgewebe (Schwein) unter Verwendung des Fokussierhandstückes (v = 2,5 mm/s) bei 1470 nm und verschiedenen Laserleistungen.

In allen drei untersuchten Anwendungsformen: Kontakt, Non-Kontakt (Abstand 5 mm) und mit Fokussierhandstück ist bei 1470 nm eine effiziente großflächige Gewebekoagulation möglich. Eine gute Schnitt- und Abtragswirkung konnte sowohl im Kontakt-Modus als auch unter Verwendung des Handstücks erzielt werden. Ist berührungsfreies Arbeiten notwendig, sind Laserleistungen deutlich über 20 W notwendig, wobei hier mit dem Handstück die effizienteren Ergebnisse erzielt wurden. Hohe Laserleistungen führen allerdings relativ schnell zu einer Karbonisierung des Gewebes. Aufgrund der dabei entstehenden toxischen Nebenprodukte ist dieser Effekt daher unerwünscht.
Bei allen untersuchten Schnitt-Proben wurde zudem ein vergleichsweise stark ausgeprägter Koagulationssaum beobachtet, was bei vielen chirurgischen Applikationen die Wundheilung und das Schmerzempfinden negativ beeinflusst. Ursächlich für die Karbonisierung als auch den ausgeprägten Koagulationssaum ist dabei nicht die Wellenlänge, sondern die Applikationsdauer. Durch die lange Einwirkdauer der verwendeten kontinuierlich arbeitenden Laser, die mit einer Geschwindigkeit von ca. 2,5 mm/s über die Gewebeproben



Erzielte Ablations- und Koagulationsraten bei Leber- und Muskelgewebe (Schwein) unter Verwendung des Fokussierhandstückes (v = 2,5 mm/s) bei 1470 nm, 1064 nm und 980 nm und verschiedenen Laserleistungen.

geführt wurden, kann die während der Bestrahlung eingetragene Wärme tief ins Gewebe eindringen.

Als nachteilig erwies sich außerdem die nur moderate Strahlqualität der Diodenlaser, die die Verwendung großer Faserdurchmesser von 600 µm mit hoher numerischer Apertur erforderlich macht. Die daraus resultierende kurze Strahltaille bei Einsatz des Handstückes führt zu einer geringen Tiefenschärfe, so dass der Abstand zum Gewebe sehr genau eingehalten werden muss.
Da auch im Kontakt-Modus die Schnittqualität bei dünneren Fasern prinzipiell besser ist und ein präziseres Arbeiten erlaubt, ergibt sich hieraus die Forderung nach Diodenlasern, die im untersuchten Spektralbereich eine hohe Strahlqualität aufweisen und so den Einsatz dünner Fasern ermöglichen.
Die Untersuchung und Validierung solcher verbesserter Lasersysteme für medizinische Applikationen sind daher Gegenstand kommender Forschungsarbeiten an der LMTB.
Neben der direkten Anwendung von Diodenlasern in der Chirurgie können Diodenlaser um 1500 nm auch zum effizienten Pumpen von Festkörperlasern, wie z.B. Er:YAG-Lasern mit einer Wellenlänge von 1645 nm, verwendet werden. Dieser Lasertyp zeichnet sich neben einem deutlich besseren Strahlprofil dadurch aus, dass mehr Energie im Lasermedium gespeichert werden kann, welche anschließend in Form von kurzen sehr energiereichen Pulsen wieder abgegeben wird. Der Einsatz solcher Er:YAG-Lasersysteme erlaubt chirurgische Schneid- und Abtragsapplikationen mit sehr kleinen Koagulations- bzw. Schädigungszonen des umliegenden Gewebes.

Gefördert durch den Senat von Berlin und kofinanziert mit Mitteln der Europäischen Union (EFRE).

Berlin
EFRE
...eine Chance durch Europa!
Europäische Union
„Investition in Ihre Zukunft"
Europäischer Fonds für regionale Entwicklung

Kontakt

Dr. Karsten Liebold
k.liebold@LMTB.de

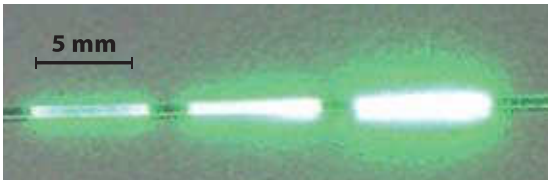
Dipl. Ing. Verena Knappe
v.knappe@LMTB.de

Glasfaserapplikatoren

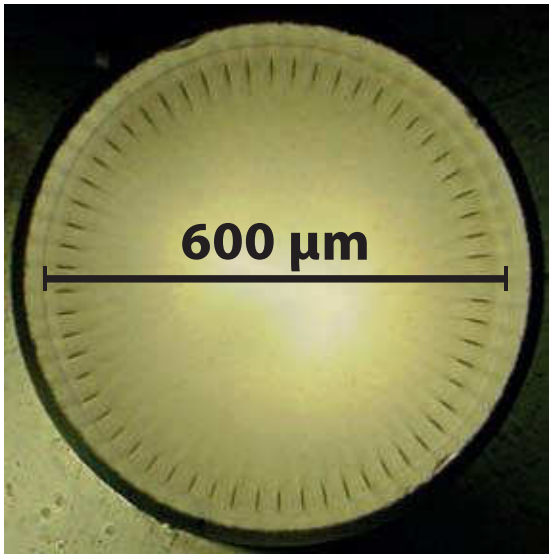
Glass fiber applicators

Quartz fiber waveguides are of growing interest for industrial as well as medical applications. The laser machining of special fiber integrated optics (diffusors) is the aim of an R&D cooperation project (BMWi) at the LMTB. Laser-based modification of quartz waveguides yields many advantages such as fabrication of diffusors with small diameters, high energy stability and also highly automatable and therefore low-cost production processes.
These modifications are induced by focusing ultra-short laser pulses inside the waveguide core. This method provides the potential of a defined distribution of generated density changes, which leads to an engineered distraction of the light inside the core and therefore to a light extraction along the waveguide.

Neben den Fortschritten bei der Entwicklung von Laserstrahlquellen besteht ein großes Interesse, Lichtleitfasern an unterschiedliche medizinische Anwendungen anzupassen. Ziel im laufenden Kooperationsprojekt „LaDiff“ (BMWi ZIM-Projekt KF 2821701KJ1) in Zusammenarbeit mit einem Industriepartner ist die Entwicklung neuer medizinischer Faserapplikatoren mit deutlich verbesserten Abstrahlcharakteristiken, die bspw. zur Behandlung von Tumoren oder Venenleiden eingesetzt werden sollen.



Quarz-Lichtleitfaser mit laser-induzierten Streuzentren. Erkennbar sind drei Segmente aus denen die von rechts nach links geführte grüne Laserstrahlung in unterschiedlicher Intensität seitlich ausgekoppelt wird.

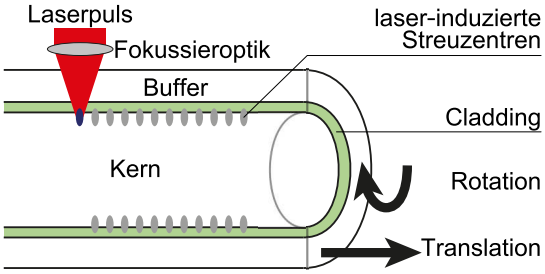


Mikroskopbild einer Quarzfaser (Kerndurchmesser: 600 µm) im Querschliff mit einer kreisförmigen Anordnung von Streuzentren an der Grenzfläche zwischen Kern und äußerem Cladding. Die in diesem Applikationsbeispiel gezeigten laser-induzierten Streuzentren haben eine Tiefenausdehnung von 25 µm.

Um dies zu erreichen, werden die neuen Faserapplikatoren mit einer lasergestützten Bearbeitungsmethode hergestellt. Vorteil einer solchen laserbasierten Innenbearbeitung von konventionellen Lichtleitfasern ist eine gut steuerbare Platzierung der Streuzentren mit fast beliebigen lokalen Verteilungsfunktionen. Dies ermöglicht die Erzeugung sowohl homogener, als auch anderer, medizinisch interessanter, nicht-distaler Abstrahlungsprofile (z.B. medizinischer Diffusor).
Weitere für medizinische Anwendungen relevante Vorteile des neuen Verfahrens sind:

- Herstellung von Streuapplikatoren mit kleinen Kerndurchmessern
- Verbesserung der Leistungsstabilität
- Verringerung des Präparationsaufwandes bei der Herstellung
- Automatisierung des Fertigungsprozesses bei relevanter Kostenersparnis

Glasfaserapplikatoren



Prinzipskizze zur Induzierung von Modifikationen im Inneren von Quarz-Lichtleitfasern mittels ultrakurzer Laserpulse.

In dem an der LMTB verfolgten Projekt werden ultrakurze Laserpulse mit einer kurzbrennweitigen, asphärischen Linse in den Wellenleiter fokussiert. Bei ausreichender Einzelpulsenergie wird so eine Dichteänderung induziert. Durch Variation verschiedener Prozessparameter wie Einzelpulsenergie, Bearbeitungsgeschwindigkeit, Fokusposition und Schuttersteuerung kann eine Verteilung der Dichteänderungen erfolgen, d.h. die gewünschten Eigenschaften können direkt beeinflusst bzw. automatisiert werden.

Die Faser wird während der Bearbeitung sowohl linear bewegt, als auch um einen definierten Winkelbetrag gedreht. In der LMTB werden im Rahmen der Untersuchungen in einem speziell hierfür adaptierten experimentellen Aufbau mit ausreichender Präzision und Stabilität erste Demonstratoren angefertigt. Die Innovation im BMWi Projekt seitens der LMTB besteht im Einzelnen in der:

- Erforschung genereller Lösungsansätze für die Laserbearbeitung mit dem Ziel seitlicher Lichtauskopplung. Hierbei sollen die Möglichkeiten zur kontrollierten Einbringung von Dichteänderungen in die Quarzfasern untersucht und die relevanten Schwellenwerte bestimmt werden.
- Erforschung und Entwicklung einer gänzlich neuen lasergestützten Bearbeitungsmethode zur Herstellung von Diffusoren aus Quarzfasern. Angestrebt wird eine exponentiell ansteigende Streuzentrendichte und eine homogene Intensitätsverteilung über eine definierte Länge.
- Evaluierung und Entwicklung adäquater Mess- und Analysetechniken für die Auswertung der Abstrahlungsgeometrie und der thermischen Stabilität von neuen Diffusoren.

Gefördert im Rahmen des Programms „Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand“ (ZIM) – Kooperationsprojekt (KP).

Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie

Kontakt

Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

Laser – Thermotherapien: Zelluläre Grundlagen

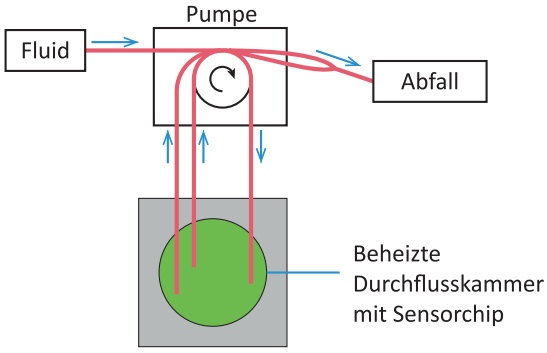
LITT

Laser-induced thermotherapy (LITT) is a minimal-invasive therapy alternative for effective destruction of tumors and metastases. The LITT technique was developed by a group of scientists at the university hospital Charité Berlin in cooperation with LMTB GmbH, from basic research through to its clinical application in liver surgery.
The LITT-tissue interaction results from light being absorbed inside the target tissue to produce an increase in temperature, affecting the cell vitality in different ways. Laser radiation is applied via fiber optical waveguides with the parameters aligned in order to heat the central target to over 80°C, which leads to tissue coagulation in areas surrounding the laser applicator. The actual tissue survival rates along the temperature gradient are as yet not fully explained.
Some answers to these questions are expected from a new technology provided by the Bionas DiscoveryTM 1500TC device. This „Lab on the Chip“ will register respiratory and glycolytic activities of the cells, as well as their morphological features for continuous periods of time over several days. Measured parameters comprise extracellular pH modifications, oxygen uptake, and the electrical impedance. The time responses of these parameters will provide information about the physiological state of the cells on the biochip.

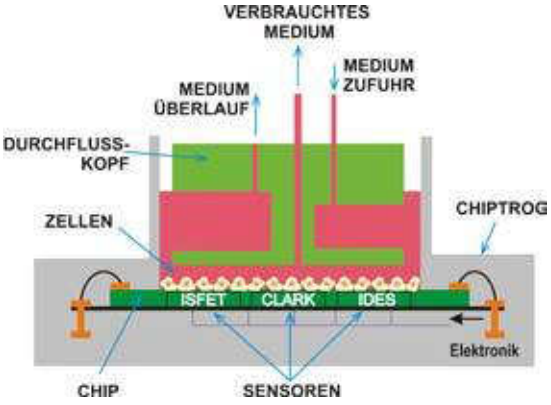
Die laser-induzierte Thermotherapie (LITT) bzw. induzierte Laser-Thermotherapie (ILT) wird seit Anfang der 80er Jahre als eine minimal-invasive Behandlungsalternative zur effektiven Tumorzerstörung eingesetzt. Das Verfahren der LITT wurde durch Wissenschaftler der Universitätskliniken Benjamin Franklin und Rudolf Virchow (heute Charité) gemeinsam mit der LMTB bis zum klinischen Einsatz entwickelt.

Die LITT nutzt die Umwandlung des vom Gewebe absorbierten Lichts in Wärme, die unterschiedliche Auswirkungen auf die Gewebevitalität hat. Tumorzellen weisen aufgrund einer verminderten Thermoregulation eine höhere Empfindlichkeit auf als gesunde Zellen und werden schon bei Temperaturen zwischen 40°C und 44°C reversibel oder irreversibel geschädigt.

In der klinischen Praxis wird ein Applikator mit Hilfe eines Katheters im Tumor positioniert und Laserlicht appliziert. Bisherige Modelle der Wärmewirkung im Gewebe basieren auf der Abschätzung der Koagulation mit Hilfe von auf Statistik beruhenden Simulationen (Arrheniusformalismus). Aktuelle Forschungsarbeiten, bspw. in der Arbeitsgruppe von Prof. Tranberg, Universitätsklinik Lund, bringen eine Reihe anderer Effekte, wie z.B. eine Stimulierung des körpereigenen Immunsystems, mit der LITT in Verbindung. Untersuchungen an Zellkulturen zur Überlebenswahrscheinlichkeit bei verschiedenen Zeit- und Temperaturregimen dienen der Optimierung klinischer Therapiekonzepte beim Einsatz von Lasern. Solche Untersuchungen werden unter Nutzung der „Lab on the Chip“-Technologie am LMTB durchgeführt.



Messaufbau zur zeit- und temperaturabhängigen Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Zellen.

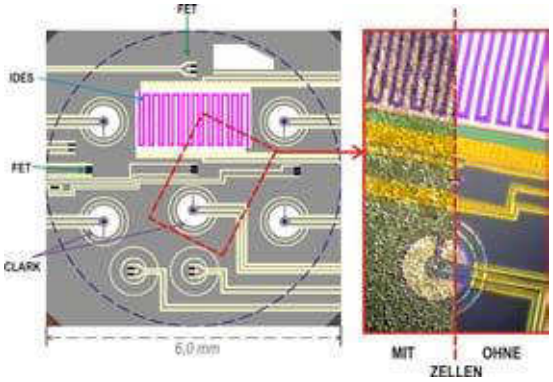


Schematische Darstellung der Durchflusskammer.

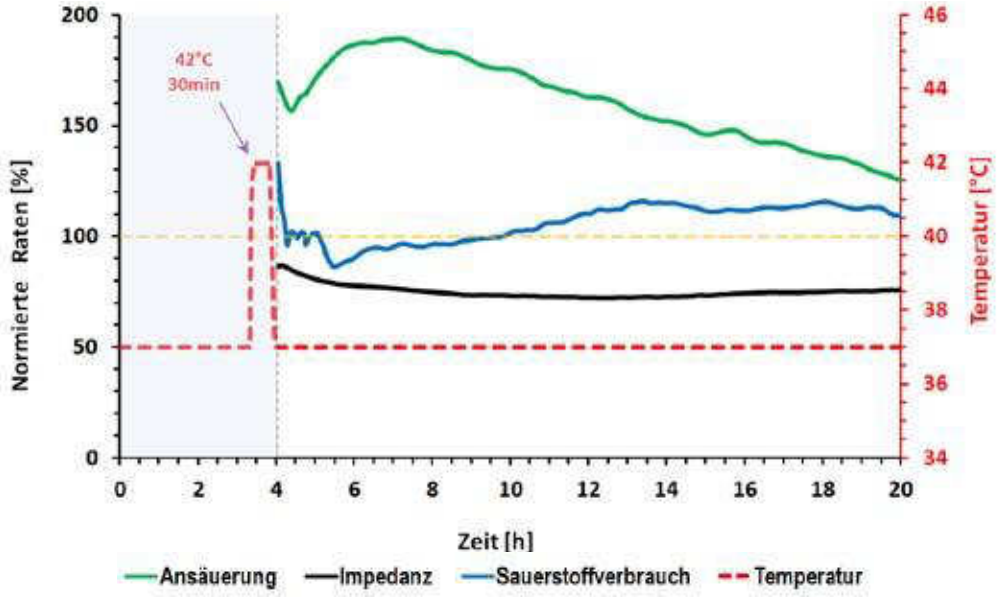
Die Durchflusskammer mit Sensorchip registriert die respiratorische und glykolytische Aktivität der Zellen sowie deren morphologische Charakteristika als Maß für den Vitalitätszustand kontinuierlich bis zu mehreren Tagen [BDZ10, DSB10]. Dazu werden auf dem Chip Zellen aufgebracht und in einem Perfusionssystem mit Medium im zyklischen Wechsel versorgt.

Während das Medium über den Zellen stillsteht, werden Nährstoffe verbraucht und Metaboliten angereichert. Die geringen Veränderungen im Kulturmedium, bedingt durch die Stoffwechselaktivität der adhärierten Zellen, werden mit pH-, O_2- und Impedanz-Sensoren gemessen. Zusätzlich werden die Zellen temperiert. Die zeitliche Veränderung der Stoffwechselaktivität der Zellen wird durch die Messung der drei wichtigen metabolischen Parameter charakterisiert:

- **Protonenabgaberate:** Der aerobe Stoffwechsel der Zellen geht mit der Ausscheidung saurer Stoffwechsel-Endprodukte einher, überwiegend CO_2 und Laktat. Diese Endprodukte der Glykolyse verursachen eine extrazelluläre Ansäuerung (pH-Änderung). Eine Temperaturerhöhung hat auch einen Einfluss auf die intrazellulären Konzentrationen der Ionen und den pH-Wert, was eine reversible bzw. irreversible Änderung des Membranpotentials der Zellen zur Folge hat. Die Messung der zellulären Protonenausscheidung erfolgt mit IonenSensitive FeldeffektTransistoren (ISFET)-Sensoren.
- **Sauerstoffaufnahmerate:** Bei der Zellatmung wird der Zucker unter Verbrauch von Sauerstoff vollständig zu CO_2 und H_2O umgesetzt. Die Sauerstoffaufnahmerate ist ein guter Indikator des oxidativen Stoffwechsels und somit der Zellvitalität. Der Sauerstoffverbrauch wird durch die auf dem Chip integrierten CLARK-ähnlichen Elektroden gemessen.
- **Zellimpedanz/Adhäsion:** Die Inter-Digitale ElektrodenStrukuren (IDES)-Sensoren messen den Wechselstromwiderstand (Impedanz) zwischen den einzelnen Elekrodenpaaren, der von der isolierenden Wirkung intakter Zellmembranen beeinflusst wird. Die Impedanzmessung gibt Rückschlüsse auf Proliferation, Membranintegrität sowie die morphologischen Veränderungen der Zellen, die ihre Adhäsion beeinflussen.



Links: *Sensoranordnung auf dem Chip: ISFET-Sensor (pH-Sensor), IDES-Sensor mit angelegter Wechselspannung (Adhäsionssensor), CLARK-Elektrode (Sauerstoffsensor).* ***Rechts:*** *Chipoberfläche mit/ohne Zellen.*



Beispiel der Reaktion von HaCaT-Zellen (humane Keratinocyten) nach einem 30-minütigen Temperaturstress von 42° über einen Zeitraum von insgesamt 20 h.

Die zeitlichen Verläufe dieser Parameter geben Auskunft über den physiologischen Status von Zellen in Abhängigkeit der Temperatur- bzw. Wirkstoff-Reize und dem Regenerationsvermögen nach Beendigung des Stresses. Die Reaktion der Zellen während der Messung wird dabei in Echtzeit dargestellt. Um einen direkten Vergleich der Vitalität vor und nach der Temperaturerhöhung zu ermöglichen, werden die Messkurven zu dem Zeitpunkt, an dem sich die Parameter stabilisiert haben, auf 100% normiert. Durch die Möglichkeit mehrstündiger Versuche werden die Veränderungen der metabolischen Parameter der Zellen bei unterschiedlich hohen Temperatur-Reizen deutlich sichtbar. Die Reaktion des Stoffwechsels kann somit auch über einen längeren Zeitraum verfolgt werden: Auf einen Temperaturstress von 42°C reagieren die Zellen mit einer verzögerten Erholung der Stoffwechselaktivität nach ca. 13 h der Messung. Aus allen 3 Parametern (Ansäuerung, O_2-Verbrauch, Impedanz) ist die Tendenz zur Erholung der Zellen deutlich zu erkennen.

Nach einem Hitzestress von 45°C über 30 min kommt es zu einer raschen Abnahme der Adhäsion, der Zellatmung und der extrazellulären Ansäuerung, was auf eine direkte Funktionsstörung der Mitochondrien in den Zellen hindeutet.
Weitere Untersuchungen haben das Ziel, die Empfindlichkeit von verschiedenen Tumoren in Referenz zu den jeweils gesunden Zellen zu vergleichen.

Gefördert durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie und die Sonnenfeld-Stiftung zur Förderung der medizinischen Forschung in Berlin.

Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie

SONNENFELD STIFTUNG
Stiftung des privaten Rechts

Kontakt

AG Medizinische Physik /Opt. Diagnostik an der Charité CC6

Dr. Olaf Minet
olaf.minet@charite.de

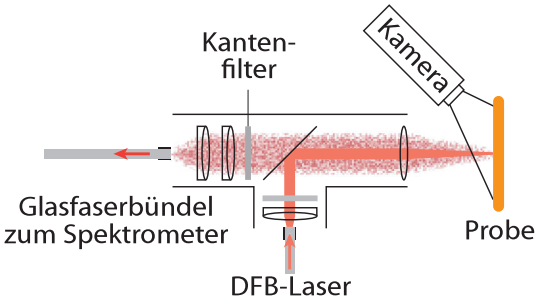
Dipl. Phys. Urszula Zabarylo
urszula.zabarylo@charite.de

Dr. Cathrin Dressler
c.dressler@LMTB.de

Raman diagnostics

A Raman spectroscopic setup for the macroscopic mapping of cervical tissue samples has been developed and evaluated within the framework of an ex-vivo-study. Discrimination of cervical intraepithelial neoplasia and normal tissue has been confirmed. A fiber probe-based setup has also been developed for an in-vivo-study to test the feasibility of a Raman spectroscopic detection of skin cancer. Further experiments with surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) have been carried out to investigate the potential of the method for future diagnostic tools.

Mittels Raman-Spektroskopie können ohne Markierung, d.h. „label free“, Veränderungen in der Gewebemorphologie erkannt werden. Die Nutzung der Raman-Spektroskopie zu diagnostischen Zwecken in der Medizin wird derzeit international in vielen Forschungsprojekten untersucht, wobei sich durch die Entwicklung von kompakten Spektrometern und Lasern neue Möglichkeiten für zukünftige Medizinprodukte ergeben.
Im Projekt RaDiag geht es um die Anwendung der Raman-Spektroskopie zur optischen Erkennung von Krebsvorstufen am Gebärmutterhals (Zervix) und zur Erkennung von Hautkrebs. Für beide Anwendungsgebiete wurde eine kliniktaugliche Messapparatur entwickelt, die im Rahmen einer klinischen Erprobung evaluiert wird.

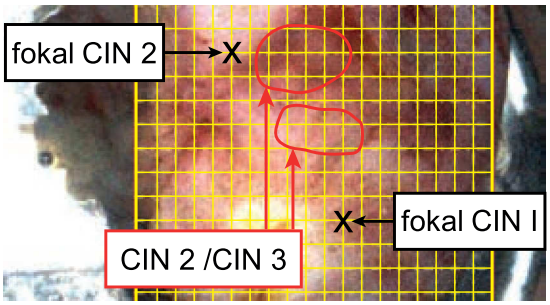


Schema des Raman-Scanners für die ortsaufgelöste Charakterisierung von Gewebeproben (DFB-Laser = Distributed Feedback Laser). Vor der Raman-Messung wird ein Farb-Übersichtsbild aufgenommen und der Messbereich und die Dichte der Messpunkte gewählt.

Raman-Spektroskopie für die Detektion von Krebsvorstufen des Zervixkarzinoms

Die Diagnose von Krebsvorstufen an der Zervix, den sogenannten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), erfolgt in der Regel nach auffälligem Pap-Abstrich durch eine kolposkopisch geführte Gewebeentnahme (Biopsie) mit anschließender histologischer Analyse. Diese Gewebeentnahme ist für die betroffenen Patientinnen einerseits unangenehm und häufig mit Schmerzen verbunden und erfordert andererseits eine besondere Erfahrung und Expertise des untersuchenden Arztes. Dies macht eine optische, nicht-invasive Erkennungsmethode wünschenswert.

Zur Entwicklung eines diagnostischen Verfahrens wurden ortsaufgelöste Raman-Spektren von Konisationspräparaten aufgenommen. Die bisherigen Auswertungen zeigen, dass höhergradige CIN mit einer



Konisationspräparat auf dem Raman-Scanner. Die Messpunkte liegen auf den Kreuzungspunkten der gelben Linien.
Der histopathologische Befund ist kartographisch dokumentiert, so dass den Raman-Spektren ein Befund zugeordnet werden kann.

Sensitivität (Richtig-positiv-Rate) und Spezifität (Richtig-negativ-Rate) von ca. 90% von normalem Plattenepithelgewebe unterschieden werden können. Im Rahmen der Studie soll außerdem untersucht werden, welchen Einfluss andere Befunde, wie z.B. Metaplasien, auf die Erkennung der höhergradigen CIN haben.
Ziel ist es, auf Grundlagen dieser Untersuchungen, eine neue bildgebende Diagnostik zu schaffen.

Erkennung von Hauttumoren

Der schwarze Hautkrebs (malignes Melanom) gilt als eine der bösartigsten Krebsarten, da Melanome trotz fehlender Beschwerden und einer relativ geringen Größe bereits frühzeitig Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Die Diagnose erfolgt durch den Arzt mittels einer visuellen Inspektion. Bei einem Verdacht wird eine Gewebeprobe entnommen und unter dem Mikroskop histopathologisch untersucht. Die notwendige großflächige Gewebeentnahme ist für den Patienten belastend, weshalb eine spektroskopische Erkennung in Echtzeit vorteilhaft wäre.

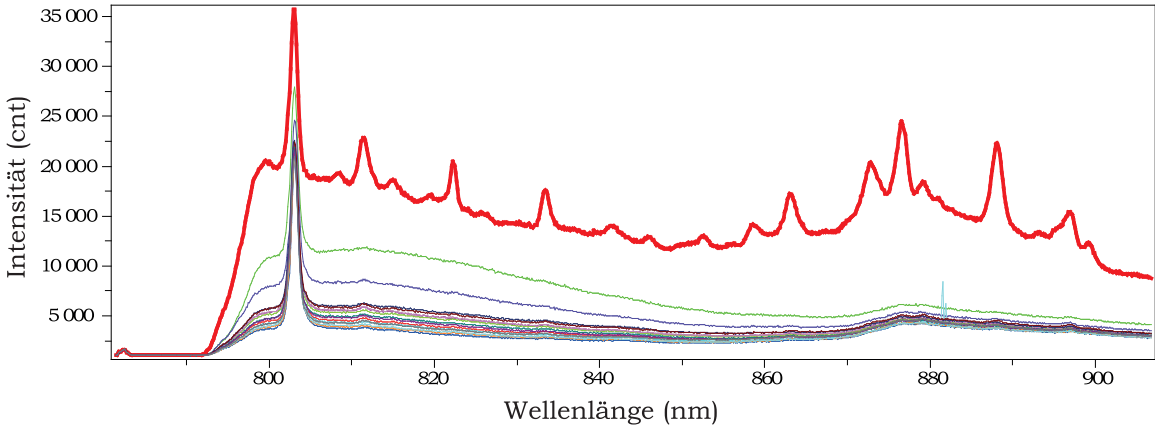
Unter dem Begriff „weißer Hautkrebs“ werden das Basaliom (Basalzellkarzinom) und das Spinaliom (Plattenepithelkarzinom) zusammengefasst. Bei der Operation fortgeschrittener Tumorstadien besteht die Herausforderung darin, das Tumorgewebe vollständig (einschließlich einer Sicherheitszone) zu entfernen und gleichzeitig möglichst viel umliegendes, gesundes Gewebe zu erhalten. Dies erfolgt schrittweise, d.h. die Operationswunde wird erst verschlossen, wenn das herausgeschnittene Gewebe am Rand keine Tumorzellen mehr enthält. Dieses mehrstufige Vorgehen könnte durch ein spektroskopisches Verfahren zur Tumorrandbestimmung zeitlich optimiert werden.

Messkopf für die In-vivo-Studie an Hauttumoren. Ein Fußschalter dient dem Arzt zum Starten der Messung. Eine Raumlichtabschattung ermöglicht Messungen ohne Verdunklung des Raums. Ein integrierter Tastsensor aktiviert den Laser nur bei Kontakt mit der Haut.

Im Rahmen des Projektes wurde ein Messkopf gebaut, mit dem simultan zur Raman-Messung ein Bild der Messposition aufgenommen werden kann. Diese simultane Bildgebung erfordert jedoch große Linsen, resultierend in einer Baugröße des Messkopfs, welche nur mit einem Stativ für den Arzt handhabbar ist. Daher wurde alternativ eine Fasersonde für die Messungen konzipiert.
Mit dieser Fasersonde werden im Rahmen einer klinischen Studie (gemäß MPG) an insgesamt 120 Patienten mit Verdacht auf ein malignes Melanom, Basaliom oder Spinaliom Raman-Messungen durchgeführt. Die Erkenntnisse aus dieser Studie bilden eine wichtige Grundlage für zukünftige Projekte im Bereich *In-vivo*-Diagnostik.

Denkbar sind sowohl Weiterentwicklungen in der Raman-Sensorik, z. B. die Variation oder Verkleinerung des Messaufbaus oder auch eine Übertragung auf andere Anwendungsgebiete. Derartige Entwicklungen werden gemeinsam mit der Firma W.O.M., einem LMTB-Gesellschafter, und anderen Partnern geplant, u.a. in Weiterführung des Projektes „Fluotom“, welches sich ebenfalls mit der Hauttumordiagnostik befasste.

RaDiag: Ramandiagnostik



*SERS eines 40 µm dicken, nativen Muskelgewebeschnittes (Schwein) verstärkt durch 100 nm dicke Goldnanopartikel (**rot**). Durch die gelabelten Nanopartikel wird die Raman-Streuung gegenüber dem Untergrund deutlich hervorgehoben. Die unteren Spektren entsprechen nativem Gewebe ohne SERS-Signatur.*

Nutzbarkeit der Oberflächenverstärkten Raman-Spektroskopie

Ausgangspunkt der oberflächenverstärkten Raman-Spektroskopie (SERS) ist die Beobachtung einer starken Signalzunahme bei der Wechselwirkung dünner Edelmetallschichten mit organischen Substanzen. Im Rahmen des Projektes RaDiag werden daher zwei Ansätze verfolgt:

- **Fasergestützte SERS-Messungen:** Ziel ist es für sensitive SERS-Messungen eine optimale Oberflächenstruktur auf Glasfasern zu erzeugen. Dazu wurden verschiedene kommerziell erhältliche SERS-Substrate untersucht. Im nächsten Schritt ist die Übertragung einer periodischen Struktur auf Lichtleiteroberflächen durch Wahl eines geeigneten Verfahrens geplant.
- **Biochemische Erkennung und Lokalisierung von Gewebeveränderungen:** Zusätzlich wird der Einsatz von SERS für medizinische Anwendungen unter Einsatz intelligenter Nanopartikel (NP) verfolgt. Viele kommerzieller Anbieter stellen hierzu bereits NP für die Forschung bereit. Um einen Einsatz in der Biomedizin zu gewährleisten, sind jedoch spezielle Modifizierungen notwendig. Eine biochemisch geeignete Wechselwirkung mit einem Target ist zu definieren und gleichzeitig ist die solide Markierung des NP für eine Lokalisation essentiell.
  In ersten Experimenten wurde die unspezifische Wechselwirkung von modifizierten Goldnanopartikeln, die mit verschiedenen Raman-Reportern ausgestattet wurden, an nativen Muskelgewebeschnitten getestet.

Gefördert durch den Senat von Berlin und kofinanziert mit Mitteln der Europäischen Union (EFRE).

Kontakt

Dipl. Phys. Carina Reble
c.reble@LMTB.de

Dr. Uwe Bindig
u.bindig@LMTB.de

Angewandte Lasertechnik

Mission and working fields of applied laser technology

The applied laser technology group at the LMTB has the task of developing and testing innovative laser-assisted manufacturing strategies. The working areas in the application laboratory using diode-pumped solid-state lasers generating energetic nanosecond and picosecond pulses are the following:

- Micro-machining of metals and semiconductive materials
- Microprocessing of brittle materials (glass and ceramics)
- Sub-surface modification of transparent materials
- Selective removal of thin layers
- Development of optical components

Interfacing between industrial fabrication and laser-optical machinery, our work is to develop and provide solutions in a customer-orientated laboratory environment.

In vielen Bereichen der industriellen Fertigung werden zunehmend kleinere Strukturen mit anspruchsvolleren Toleranzanforderungen verlangt. Als Alternative zu den „klassischen“ mechanischen Bearbeitungsmethoden gewinnt die gütegeschaltete Lasertechnologie zum (möglichst schonenden) Materialabtrag (z.B. Bohren, Schneiden und Strukturieren) von Werkstoffen mit völlig unterschiedlichen optischen, mechanischen und thermischen Eigenschaften zunehmend an Bedeutung.

Der Geschäftsbereich „Angewandte Lasertechnik“ versteht sich als Schnittstelle zwischen der industrienahen Anwendung und den optischen „Werkzeugen“: Lasersysteme, Bearbeitungsoptiken und Verfahrenstechnologien. Eine wesentliche Aufgabenstellung ist dabei der Wissens- und Technologietransfer bei Fragestellungen zur Laser-Mikrobearbeitung.

Folgende Arbeitsgebiete stehen im Zentrum der F&E Tätigkeit im Bereich „Angewandte Lasertechnik“:

- Mikrobearbeitung von Metallen und Halbleitern
- Mikroabtrag spröder Materialien (diverse Glassorten und Keramiken)
- Innenmodifikation transparenter Werkstoffe
- Selektiver Abtrag dünner Schichten
- Entwicklung optischer Laborkomponenten

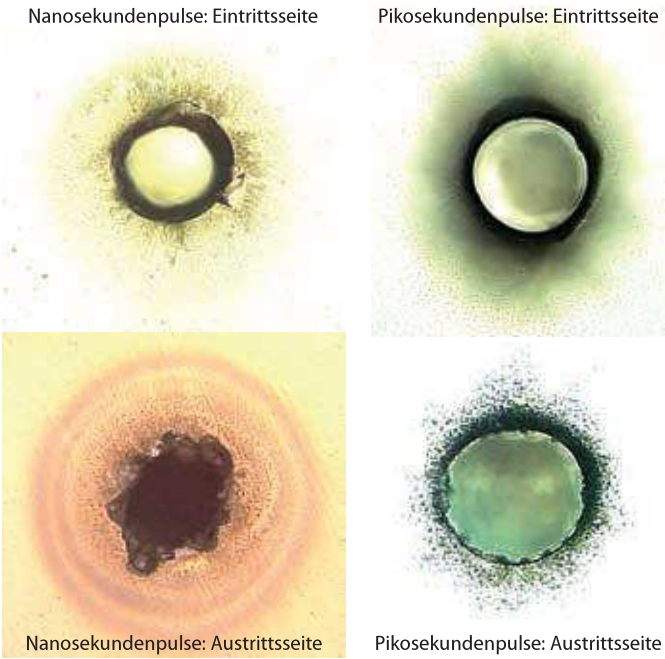
Kontakt

Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

Mikro-Materialbearbeitung von Glas und Silizium

Laser micro processing of glass and silicon

Processing of optical materials via laser-induced micro-ablation is becoming increasingly attractive and may be considered a real alternative to standard mechanical and ultrasonic techniques. Recently, we have succeeded in laser-machining different glass materials (float, soda-lime, Duran™, borosilicate and optical n-BK7 glass, quartz, sapphire) utilizing versatile diode-pumped solid state laser systems, generating nanosecond laser pulses at 532 nm. The laser ablation rate for glass can exceed 100 µm per pulse, yielding surprisingly efficient processing feed rates. For the scribing and dicing of thin glass and silicon substrates and/or very precise processing requirements, processing strategies using 1000x shorter picosecond laser pulses are becoming more and more important.



*Pulsdauereinfluss beim Laser-Mikrobohren von Glas: 100 µm Durchgangsloch in 1 mm Kalk-Natron-Glas, ausgeführt mit 30 ns (**links**) und 7 ps (**rechts**) Laserpulsen.*

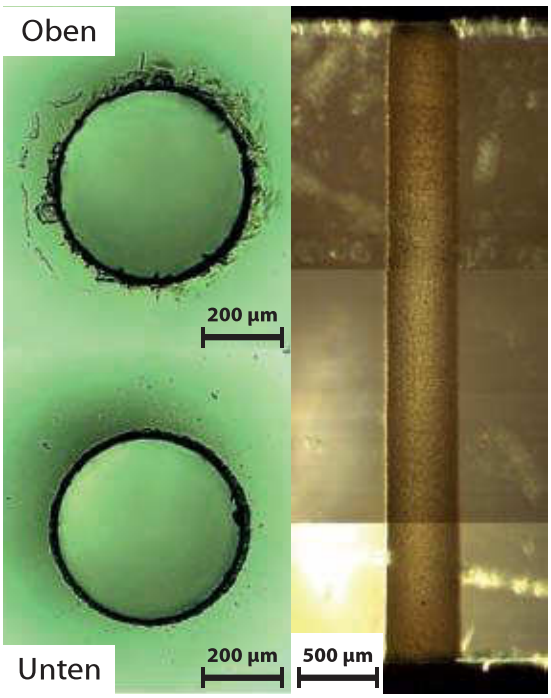
Verfahrensanforderungen

Glas und Silizium sind wichtige Trägermaterialen für elektronische, photovoltaische und medizintechnische Produkte. Der Bedarf nach miniaturisierten Bauteilen und einer immer leichteren Herstellung setzt voraus, dass diese Trägersubstrate eine Dicke von 0,1 mm nicht überschreiten, was annähernd dem Durchmesser eines menschlichen Haares entspricht.

Die konventionelle, mechanische Bearbeitung dieser Trägersubstrate, beispielsweise durch Schneiden und Bohren, wird daher immer komplizierter und auch langsamer, nicht zuletzt um die Ausschussraten gering zu halten. Im Vergleich dazu nimmt die Prozessgeschwindigkeit mit der Anwendung der kontaktfreien Laserbearbeitung zu. Neue laserbasierte Fertigungsmethoden sind bei dünnen Glassubstraten und Silizium-Wafern gegenüber klassischen Technologien nicht nur konkurrenzfähig, sondern ermöglichen teilweise erst eine Endfertigung von speziellen oder hochkomplizierten Bauteilen, die auf diesen dünnen Trägermaterialien aufbauen.

Die Herausforderung bei der Laser-Mikromaterialbearbeitung von Glas und Silizium liegt in der Wahl geeigneter Laser- und weiterer Prozessparameter, die neben der geforderten Präzision auch die Kriterien der Wirtschaftlichkeit beim Übergang aus dem Laborumfeld in die industrielle Fertigung nachhaltig erfüllen. Bei Vergleichsuntersuchungen mit unterschiedlichen Laserparametern spielt neben der Wellenlänge vor allem die Pulsdauer im Hinblick auf die Beurteilung der Geometriepräzision, der Wärmeeinflusszone, der erzielbaren Prozessgeschwindigkeit und den voraussichtlichen Investitionskosten eine wichtige Rolle.

Mikro-Materialbearbeitung von Glas und Silizium



Mikroskopaufnahmen einer zylindrischen Bohrung in einem 4 mm starken Borosilikatglas mit einem Durchmesser von 450 µm.

Laserbearbeitung von Glas

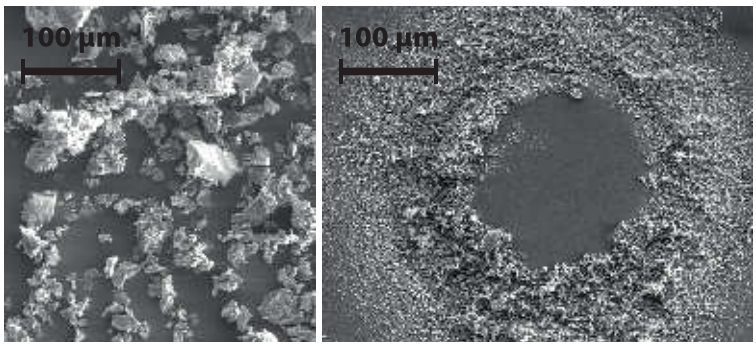
An der LMTB wird die Strategie verfolgt, Gläser mit gepulster Laserstrahlung von der rückseitigen Grenzfläche aus zu bearbeiten, d.h. die Nachführung der Laserstrahlung erfolgt von unten nach oben. Es ergeben sich folgende Vorteile:

- Erzielbare Abtragsraten sind deutlich höher als bei der vorderseitigen Bearbeitung.
- Hohe Aspektverhältnisse (Verhältnis von Bohrtiefe zu Radius) >> 10:1 sind möglich.

Von besonderer Bedeutung beim laserinduzierten Mikroabtrag an Glassubstraten ist die Strahlbündelung und Verteilung der Laserpulse am Werkstück. Die LMTB hat kürzlich die für die Laser-Glasbearbeitung entwickelten Trepanieroptiken (s. Kap. *„Laseroptische Systemkomponenten für die Mikrobearbeitung“*) optimiert.

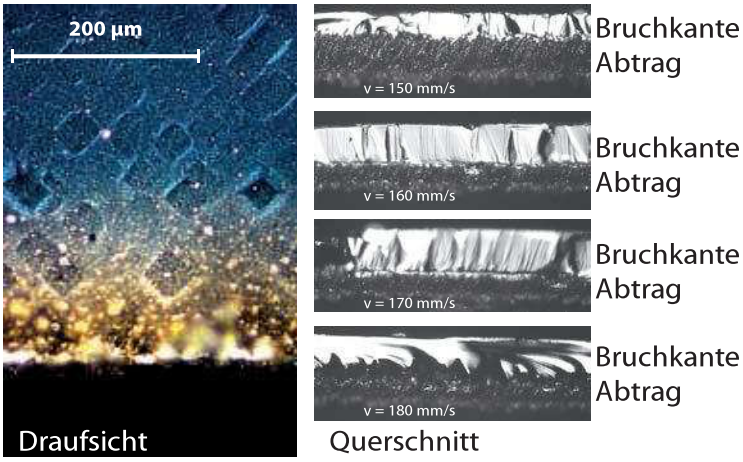
Durch die Einführung kurzbrennweitiger Optiken wird die Fokussierung der Laserstrahlung deutlich verbessert, so dass jetzt eine höhere Präzision bei gleichbleibend hoher Bearbeitungsgeschwindigkeit erreicht wird.
An der LMTB werden Vergleichsuntersuchen zur Laser-Glasbearbeitung mit unterschiedlichen Laser-Pulsdauern von ca. 7 ps bis 100 ns durchgeführt. In naher Zukunft ist für Anwendungen mit höchster Präzisionsanforderung, z.B. zur Strukturierung, auch der Einsatz von sub-ps Laserpulsen geplant. Auch gänzlich neue Methoden zur Laser-Glasbearbeitung werden verfolgt. Am 01.06.2012 startete ein neues Vorhaben (INNO-KOM-Ost VF120009) zur Evaluierung von zwei Laserpulsen bzw. Laserstrahlen zur Glasbearbeitung. Dabei regt ein Laserstrahl Elektronen an oder erhöht die Temperatur, während der zweite einen optimierten Abtrag bewirkt. Hierzu wurde von der LMTB ein Verfahrens- und Vorrichtungspatent eingereicht.

Die Qualität der Glasbearbeitung ist mit ultrakurzen Pulsen deutlich besser. Mit ps-Laserpulsen werden kaum Absplitterungen an den Bohrwänden sowie Verspannungen im Material beobachtet. Andererseits ist die Bearbeitungsgeschwindigkeit mit ns-Pulsen gegenüber ps-Pulsen häufig 10x schneller.



REM-Aufnahmen der Abtragsprodukte nach der Laserbearbeitung (Bohren) von Glas. ***Links****: Bruchstücke nach Nanosekunden-Abtrag.* ***Rechts:*** *Feiner Glasstaub nach Pikosekunden-Abtrag.*

Mikro-Materialbearbeitung von Glas und Silizium



Mikroritzung und Teilung von Silizium-Photovoltaik-Wafern mit ns-Laserpulsen zur industriellen Fertigung von Solar-Lademodulen. Variation der Bearbeitungsgeschwindigkeit (v) zur Einstellung der optimalen Abtragstiefe von rund 50% der Waferdicke.

Es kann außerdem beobachtet werden, dass bei der Glasbearbeitung mit ns-Laserpulsen grössere Bruchstücke als Abtragsprodukte entstehen, was auf eine höhere Bearbeitungseffizenz bei reduzierter Präzision hindeutet.

Laserbearbeitung von Silizium

Diese Arbeiten dienen im Wesentlichen der Umsetzung in die industrielle Fertigung. Eine Herausforderung besteht in der schonenden Teilung von ca. 150 µm dünnen Silizium-Solarzellen unterschiedlicher Lieferanten zur Herstellung von Schwachlicht-geeigneten Lademodulen. An dieser Fragestellung wird mit einem regionalen Industriepartner zusammengearbeitet (Technologie TransferBONUS Programm Berlin).

Neben der Evaluierung der laserbasierten Methoden unterstützt die LMTB ihre Industriepartner durch kundenspezifische Prototypen-Kleinserienfertigung.
Das an der LMTB weiterentwickelte Laserverfahren bietet ein weites Spektrum an Vorteilen, die zunehmend von der Industrie erkannt und mit Unterstützung der LMTB umgesetzt werden:

Laserbohren

- Verschiedenste Formen
- Keine Begrenzung der Glasdicke bei minimalem Durchmesser
- Minimaler Abwurf
- Hohe Flexibilität hinsichtlich der Kontur
- Keine Masken notwendig

Laserschneiden

- Maximale Ausbeute bei minimalem Ausschuss
- Geschlossene Innenkonturen möglich
- Dünnglas (z.B. 100 µm) mit hoher Ausbeute

Zusätzliche Leistungen

- Partielles Abtragen
- Markieren
- Entfernen von Beschichtungen

Die wirtschaftliche Umsetzung und Verwertung wird eng mit Industriepartnern aus dem Bereich Maschinenbau und Anlagenherstellung verfolgt.

Kontakt

Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

Selektiver Abtrag dünner Schichten für die Photovoltaik

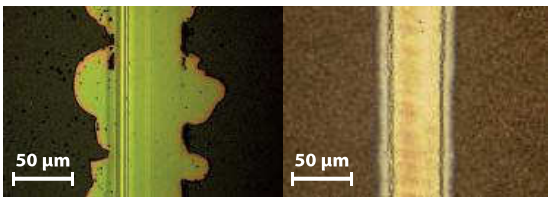
Selective removal of thin films

Direct-write laser ablation patterning of thin functional films, such as ITO and ZnO on glass and other substrates, is being increasingly accepted for industrial applications and also, in lieu of conventional photolithography, for device manufacturing and in thin-film photovoltaic applications. Thermally induced defects are minimized in the remaining material by using ultra-short picosecond (or sub-ps) laser technology. The recent development of high repetition rate amplified ultrafast lasers presents interesting possibilities for thin film patterning by ablation of linear features. The LMTB is strongly involved in studies related on selective removal of thermally sensitive layers, such as CIS/CIGS. In addition, industrial feasibility studies in thin film patterning are being conducted at the LMTB laser application lab.

Die Laser-Strukturierung von dünnen Funktionsschichten spielt in vielen Bereichen der Industrie eine herausragende Rolle und gewinnt auch weiterhin an Bedeutung. Einige Anwendungsbeispiele hierfür sind:

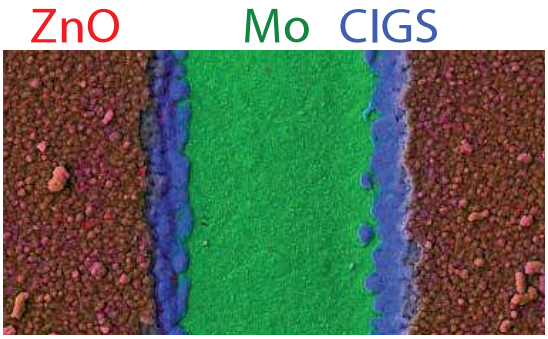
- Herstellung von schmalen elektrischen Isolierungskanälen
- Geometrischer Abtrag transparenter Halbleiterschichten
- Gezielte Nachbearbeitung von Leiterbahnen
- Abtrag dünner Schichten auf thermisch und/oder mechanisch sensiblen Trägermaterialen
- Hochpräziser Abtrag dielektrischer Schichtsysteme auf optischen Komponenten

Die Laserbearbeitung von dünnen Schichten zeigt zunehmend, dass sie gegenüber der konventionellen (mechanischen) Fertigung technische Vorteile liefert. Für eine nachhaltige wirtschaftliche Umsetzung der Laserbearbeitungsverfahren ist dabei neben einer Minimierung der Wärmeeinflusszone auch die erzielbare Prozessgeschwindigkeit von großer Bedeutung.



*Schichtabtrag einer CIGS-Dünnschicht-Solarzelle. Im Vergleich zur Nadelritzung (**links**) können für die CIGS-Solarzellen mittels Laserabtrag (**rechts**) gleichmäßig schmale Isolationskanäle ohne Randschädigung (Breite < 50 µm) und geringer Wärmeeinflusszone hergestellt werden.*

In der Solarindustrie werden neben Silizium zunehmend Dünnschichtsysteme aus Kupfer-Indium-Gallium-Diselenid (CIGS) eingesetzt. Bei dem in der Dünnschicht-Photovoltaik noch häufig genutztem mechanischen Verfahren der Nadelritzung zum Schichtabtrag von elektrischen Isolationskanälen treten Kräfte auf, die nicht ohne nachteilige Folgen bleiben.



REM/EDX-Aufnahme eines Laserabtrags auf einer CIGS-Solarzelle. Es wurde die obere Zinkoxidschicht (ZnO) (< 1 µm) und die darunter liegende CIGS-Schicht (≈ 2 µm) vollständig abgetragen. Der Rückkontakt der Solarzelle, die Molybdänschicht (Mo) (≈ 1 µm), verbleibt auf dem Polyimidsubstrat. Jedes Element wird durch eine bestimmte Farbe gekennzeichnet.

Selektiver Abtrag dünner Schichten für die Photovoltaik

Ein optisch initiierter Abtrag unter Einsatz der ps-Lasertechnologie bietet das Potential, Isolationsgräben schichtselektiv mit einer deutlich höheren Präzision zu generieren, was potentiell die Moduleffizienz verbessert und so einen Kostenvorteil bei der Herstellung liefert.

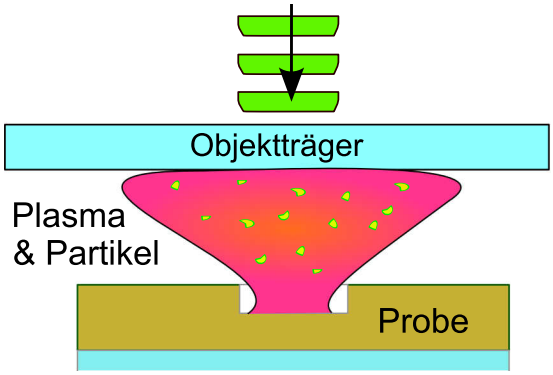
In dem seit 02.2010 laufenden F&E-Vorhaben AiF /IGF (16376) „Untersuchungen zum selektiven Laserabtrag dünner Funktionsschichten für die Photovoltaik“ stehen folgende technische Ziele im Vordergrund:

- Minimierung des notwendigen Isolationskanals (Breite < 50 µm) und damit Maximierung der effektiv nutzbaren Modulfläche
- Minimierung der Deposition von Abtragsprodukten auf den Funktionsfeldern
- Hohe Laserabtragsgeschwindigkeit mit > 1 m/s pro Isolationskanal, um mit aktuellen Verfahren wirtschaftlich konkurrieren zu können

Die folgenden wissenschaftlich-technischen Fragestellungen werden im Vorhaben bearbeitet:

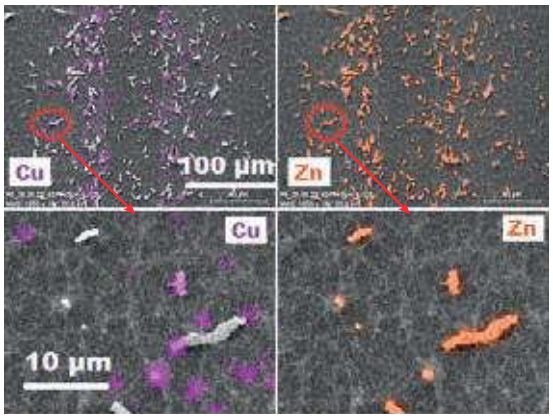
- Einfluss der Spitzenintensität und Strahlgeometrie (Gauß- bzw. TopHat-Profil) auf die Zerstör- und Abtragsschwelle sowie die elektrischen Kennlinien der hergestellten Module
- Einfluss des räumlichen (Pulsüberlapp) und zeitlichen (Repetitionsrate) Pulsabstands auf die Materialreaktion, die Abtragsraten und die Bearbeitungsqualität

Bei der Laserbearbeitung entstehen Abtragsprodukte, die sehr unterschiedlich in Größe und im Phasenzustand sein können. Eine erste Abschätzung zu den Abtragsprodukten kann beispielsweise durch Aufsammeln mittels Objektträgern



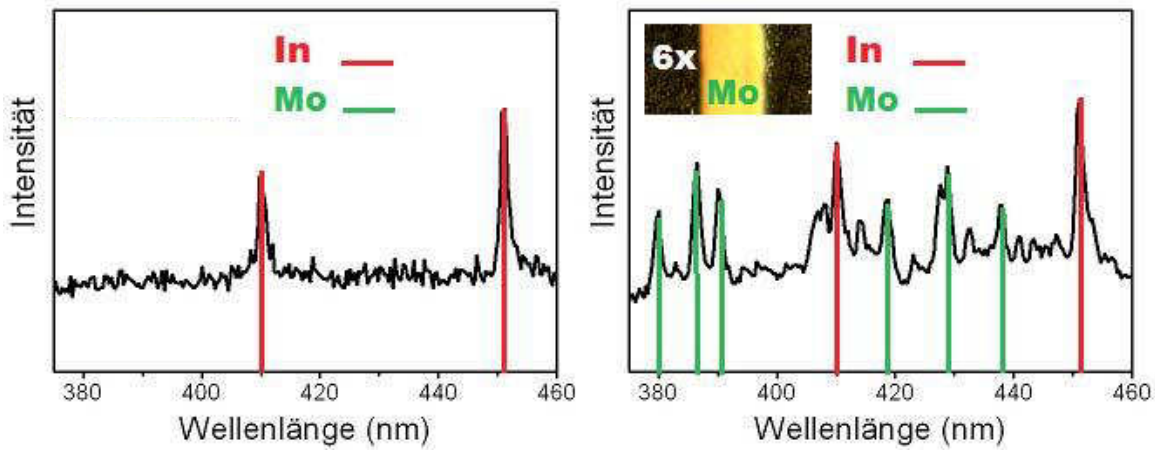
Anordnung des Objektträgers über der Probe während des Abtrages. Dieser wird nacheinander in verschiedenen Abständen positioniert, um die Verteilung der Abtragsprodukte auch in Abhängigkeit vom Objektträgerabstand zu analysieren.

erfolgen, die während der Laserbearbeitung knapp über der Probe positioniert werden. Im Anschluss kann die Schicht auf dem Glasträger analysiert werden.
Beim Laserabtrag der transparenten ZnO-Schicht und der darunter liegenden CIGS-Schicht wurde beobachtet, dass das Zink aus der ZnO-Schicht in Bruchstücken abgetragen wird, während sich das Kupfer aus der CIGS-Schicht eher gleichmäßig in kleinen Clustern auf dem Glasträger absetzt. Das Indium wiederum verteilt sich fast gleichmäßig auf dem Träger.



REM/EDX-Analyse: Verteilung der Abtragsprodukte auf dem Objektträger (Abstand: 100 µm) nach Laserbearbeitung eines Dünnschichtsystems für die Photovoltaik. ***Links:*** *Kupfer aus der CIGS-Schicht.* ***Rechts:*** *Zink aus der transparenten ZnO-Schicht.*

Selektiver Abtrag dünner Schichten für die Photovoltaik



Plasma-Untersuchungen während des Abtrages einer CIGS-Schicht nach mehreren Bearbeitungszyklen. ***Links:*** *Spektrum während des zweiten Durchlaufes: der Isolationskanal ist unvollständig.* ***Rechts:*** *Spektrum während des sechsten Durchlaufes: der Isolationskanal ist fertig.* ***Inlay:*** *Mikroskopaufnahmen der dazugehörigen Kanäle.*

Für eine Kontrolle während der Laserbearbeitung eignet sich auch die Beobachtung des Plasmas im abgetragenen Material. Beispielsweise kann bei einem Laser-Schichtabtrag mit mehreren Durchgängen eine simultane spektroskopische Analyse des Plasmas vorgenommen werden. Dabei werden zunächst beim CIGS-Abtrag starke Indiumlinien beobachtet. Nach jedem Bearbeitungszyklus nähert sich der Laserabtrag der Molybdänschicht, so dass charakteristische Molybdänlinien im Plasma-Spektrum sichtbar werden. Mit fortschreitender Bearbeitung dominieren die Molybdänlinien in der Intensität, d.h. ein Abbruch des Laserabtrags für CIGS kann während der Bearbeitung gesetzt werden.

Gefördert vom:

Bundesministerium
für Wirtschaft
und Technologie

Kontakt

Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

Dipl. Ing. (FH) Matthias Schmidt
m.schmidt@LMTB.de

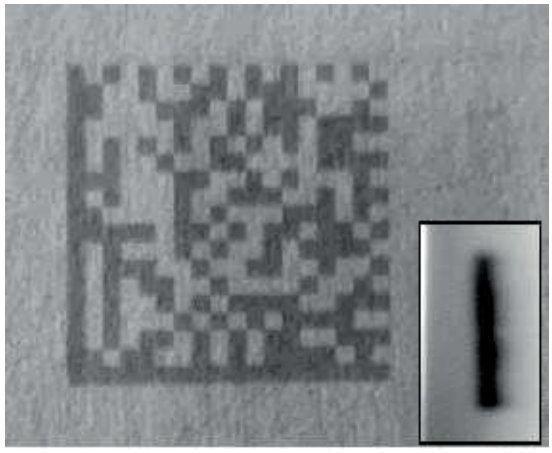
Dipl. Phys. Andreas Lemke
a.lemke@LMTB.de

Laser marking inside bulk glass

Ionizing radiation (X-ray, gamma rays, electrons) can induce numerous changes in the physical properties of glass. The most obvious effect is a visible coloration (so-called browning) brought about by the accumulation of color centers (defects). The application of induced color centers has gained renewed interest as these can be generated and bleached reversibly. Ultra-short lasers at elevated peak powers combined with fairly moderate single pulse energies are able to induce surprising material reactions inside the bulk of optical dielectrics. The material reaction can be controlled and optimized to generate practically stress-free internal markings. Certain processing parameters such as pulse overlap and laser beam focusing alignment can be utilized to enforce the transition from “pure browning” towards the generation of irreversible density sites. These laser induced density changes are scalable in size and character, e.g. hardly visible “micro dots”, wave guide-like structures and sub-surface break lines for ablation free wafer dicing.

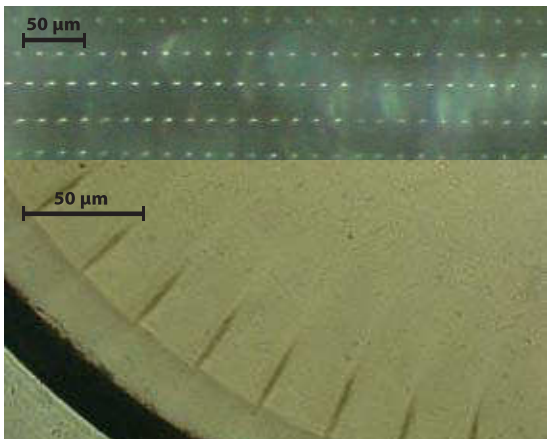
Verfärbungen von Glas

Das Interesse an Verfahren, die eine Kennzeichnung von Glaswerkstoffen ermöglichen, ohne die Stabilität zu beeinträchtigen, ist hoch. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass mit Femtosekunden-Laserpulsen in bestimmten Glassorten eine Verfärbung im Volumen (spannungsfrei) erzeugt werden kann, die bisher nur bei radioaktiver Bestrahlung eintrat.
Jüngste Untersuchungen im LMTB-Applikationslabor haben gezeigt, dass eine laser-induzierte Verfärbung auch mit industrietauglichen ps-Lasersystemen erzielbar ist. In Verbindung mit Scannersystemen können nun in Glassorten wie Kalk-Natron-Glas oder BK7 sehr schnell spannungsfreie Innenmarkierungen eingebracht werden. Die laser-induzierten Verfärbungen bleiben bei üblichen Temperaturen und Tageslichtverhältnissen über Jahre hinweg gut sichtbar und auslesbar. Sie verlieren aber im Laufe der Zeit an Intensität. Dieses Ausbleichen ist bei gegebener Anfangsintensität der Verfärbung für jedes Material spezifisch und reproduzierbar. Somit kann die zeitliche Veränderung der Transmission einer laser-induzierten Verfärbung z.B. als Maß für die korrekte Lagerung medizinischer Produkte in Glasbehältern dienen. Die Verfärbungen lassen sich aber durch Erwärmung bei Bedarf auch wieder löschen.
Durch die Wahl von Pulsenergie, Pulsdichte und Zyklenzahl lässt sich die Intensität der Verfärbungen variieren, um z.B. die Lesbarkeit über einen längeren Zeitraum zu erhöhen. Allerdings ist zu beachten, dass neben der unteren Modifikationsschwelle auch eine obere Grenze beobachtet wird, ab der mit der Entstehung kleiner Streuzentren zusätzliche Eigenspannungen im Material induziert werden können.



2D-Barcode (20 x 20 x 4 mm³) im Inneren eines 12 mm starken Glases durch Verfärbung erzeugt mit einem ps-Laser bei 532 nm. ***Links:*** *Vorderansicht.* ***Rechts:*** *Seitenansicht (Tiefenausdehnung).*

Innenstrukturierung von Gläsern



„micro-dots“ im Inneren einer 600 µm Quarzfaser, Parameter: 10 kHz, 21 µJ. ***Oben:*** *Draufsicht, laterale Ausdehnung von 2–3 µm.* ***Unten:*** *Seitenansicht, Tiefenausdehnung von 30 µm.*

Dieser Übergang zur Ausbildung solcher sogenannten “micro dots“ kann aber auch für viele Anwendungen von großem Vorteil sein. Besonders die Möglichkeit von sichtbaren oder unsichtbaren, persistenten Innenmarkierungen ist von großer Bedeutung. Kennzeichnungen im Produktionsprozess bzw. zur Fälschungssicherung ohne Beschädigung der Materialoberfläche spielen dabei für die Industrie eine Rolle.

Brechzahländerung in Glas

In einem neuen Forschungsvorhaben „Generierung spannungsarmer Innenmarkierungen (micro-dots)“, sollen diese Streuzentren und ihre Entstehung, zusammen mit dem Max-Born-Institut (MBI) in Berlin, näher untersucht werden.

Erste Untersuchungen an Quarzfasern (siehe auch Kap. „Neue Diodenlaser für die Chirurgie“ und „Glasfaserapplikatoren“) zeigten bereits, dass die Bezeichnung „micro-dot“ irreführend sein kann. Die entstehenden Strukturen haben einerseits zwar in der „Draufsicht“ einen punktförmigen Charakter. Andererseits ist ihre Ausdehnung entlang der Ausbreitungsrichtung des Laserstrahls (Tiefenausdehnung) weit größer, so dass man eher von zylindrischen oder ellipsoiden Strukturen sprechen sollte.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen auch eine deutliche Abhängigkeit in der Tiefenausdehnung der innen liegenden Strukturen von der verwendeten Einzelpulsenergie. Je geringer die Energie, desto kleiner die Tiefenausdehnung. Die Form der Strukturen orientiert sich an den Isophoten im Bereich des Fokuspunktes während ihrer Entstehung.

Genauere Untersuchungen zur Entstehungsdynamik der „micro-dots“ (plastische Deformation, Ausdehnung der thermischen Einflusszone, Material und Brechzahländerung) werden im Rahmen des Vorhabens am MBI mittels zeitaufgelöster Phasenkontrastmikroskopie durchgeführt. Das MBI besitzt jahrelange Erfahrungen im Bereich zeitaufgelöster Untersuchungen zur Entstehung von Innenmodifikationen mit ultrakurzen Laserpulsen.

Gefördert vom:

Bundesministerium
für Wirtschaft
und Technologie

Kontakt

Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

Dipl. Phys. Andreas Lemke
a.lemke@LMTB.de

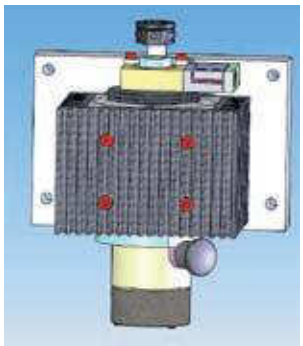
B. Eng. Daniel Jahns
d.jahns@LMTB.de

Trepanning systems for laser micromachining

Within the framework of application orientated research, and in the context of developing new laser processing schemes, the implementation of optimal laser beam guiding and distribution tools is a critical aspect. With respect to the challenges in laser micromachining, we have succeeded in realizing innovative optomechanical components. The development of trepanning systems for laser machining and taper engineering involves a complete work flow pattern of setting implementation goals, patenting new ideas, conducting optical ray-tracing, designing the optomechanical construction, and the construction of "simple" laboratory setups for the proof-of-principle demonstration. Recently, these devices have received product recognition from our industrial partners.

Im Rahmen der Anwendungsforschung und Verfahrensentwicklung zu Fragestellungen in der Laser-Materialbearbeitung werden Komponenten zur Laser-Strahlkontrolle und -strahlführung entwickelt, konstruiert, patentrechtlich abgesichert, häufig als „einfache" Laborgeräteversion umgesetzt und für verschiedene Anwendungen erprobt. Die optischen Komponenten für die Laserbearbeitung sind ein wichtiger Bestandteil eines erfolgreichen Technologietransfers für Endkunden im Bereich Anlagenbau.
Ein erfolgreiches Umsetzungsbeispiel ist die Entwicklung neuer Komponenten zur rotatorischen Strahlablenkung, sogenannte „Light in Motion"-Systeme, zum Laser-Mikrobohren und -Schneiden. Diese neuartigen Trepaniersysteme, die eine hohe Arbeitsgeschwindigkeit bei moderatem Eigengewicht verbindet, gibt es mittlerweile in verschiedenen Ausführungsvarianten, jeweils optimiert für unterschiedliche Anforderungen und Anwendungen.

Zu den Besonderheiten der LMTB-Trepanieroptiken gehören die symmetrische Massenverteilung zur Erzielung hoher Drehzahlen und die fast beliebige Auswahl von Sammellinsen zur bestmöglichen Fokussierung des Laserstrahls auf dem Werkstück. Mit den Trepanieroptiken Typ 2.1, 2.2 und 3.0 werden Bohrungen und Kanten mit frei wählbarer Koni-

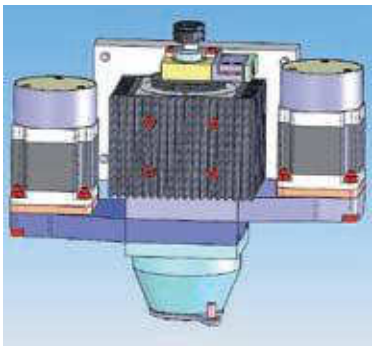


Typ. 1.X

Laser-Bohren und -Schneiden von Glas (inkl. Dünnglas).
Abtrag dünner Schichten, kurze Brennweite (< 20 mm) möglich.

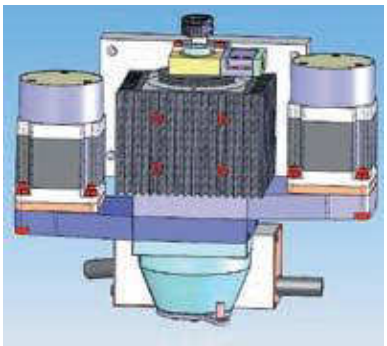
Typ. 2.1

Laser-Bohren und -Schneiden von nicht transparenten Werkstoffen.
Stabile, manuelle Einstellung von Durchmesser und Konizität.



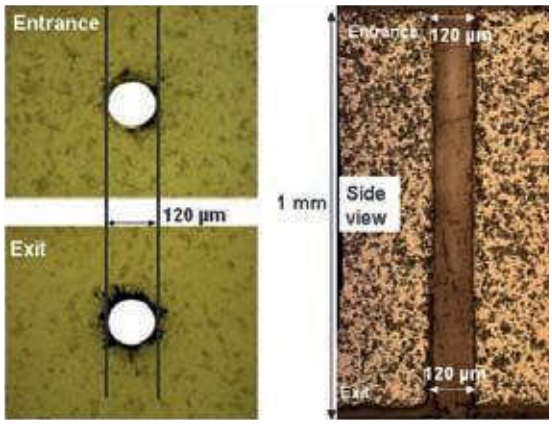
Typ. 2.2

Einsatz wie Typ 2.1.
Einstellung von Durchmesser und Konizität im Betrieb möglich.



Typ. 3.0

Einsatz wie Typ 2.1.
Einstellung und Regelung von Durchmesser und Konizität im Betrieb.



Mikroskopaufnahmen einer zylindrischen 120 µm Bohrung in 1 mm AlN-Keramik (Laserparameter: 1064 nm, 30 ns, ca. 35 W bei 20 kHz). Rundheit und Toleranzabweichung der Bohrung sind < 2 µm.

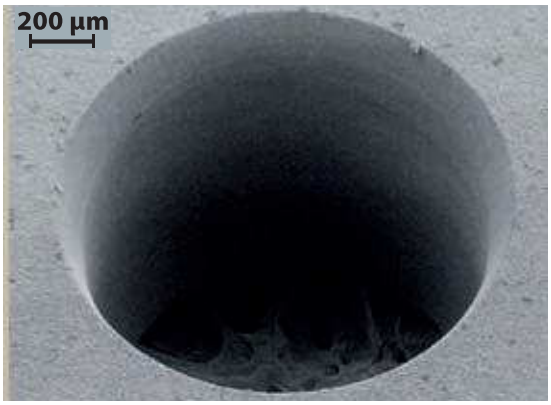
zität bzw. Kantenwinkel erzeugt. Typische Anwendungen sind zylindrische Strukturen mit hohem Aspektverhältnis.

Die jüngste Entwicklung vom Typ 3.0 ist ein regelbares System. Integriert sind Funktionen wie Online-Messung und Regelung der optischen Elemente. Im Betrieb wird die Position der rotierenden Optiken zur Einstellung von Durchmesser und Anstellwinkel kontrolliert und gesteuert, so dass neben einer hohen Präzision auch die Reproduzierbarkeit der Bohrungs- und Schnittergebnisse bei wechselnder Drehzahl oder Temperatur gewährleistet ist. Die regelbare und programmierbare Trepanieroptik Typ 3.0 wird im Inno-Kom-Ost Vorhaben MF110023 „Programmierbare Trepaniersysteme zur Präzisionsbearbeitung (ProTreP)“ weiter verbessert.

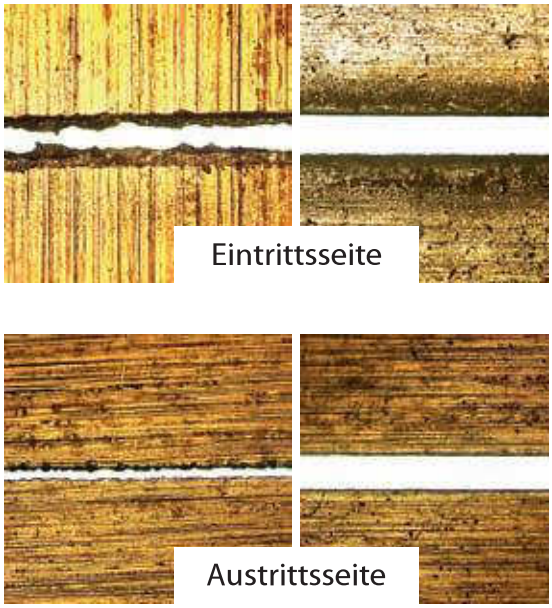
Im Laser-Applikationslabor werden die Umsetzungsversionen der Trepaniersysteme mit gütegeschalteten Festkörper-Lasersystemen (Pulsbreite: ns/ps-Bereich) eingesetzt und erprobt. Im eigenen Applikationslabor und direkt beim Kunden verfolgte Anwendungen und Umsetzungsziele sind u.a.

- Zylindrische Bohrungen in Aluminiumoxid- und Aluminiumnitrid-Keramiken
- Zylindrische Kanten beim Schneiden von Saphir und Ultra-Präzisionsschneiden von Edelstahlfolien und dünnem Glas
- Bohrungen mit negativer Konizität in Edelstahl und Keramik
- Konturschnitte in (gehärteten) Gläsern
- Schonender Abtrag dünner Schichten für die Mikroelektronik und Photovoltaik

Zylindrische Laserbohrungen mit Durchmessern zwischen 40 µm und mehreren mm wurden mit den Trepanieroptiken der LMTB an unterschiedlichsten Materialien erzielt. Die Trepanieroptiken sind weltweit im Einsatz. Dabei werden unterschiedlichste Lasersysteme eingesetzt, abhängig vom Material und der Aufgabenstellung. Die Laserparameter variieren erheblich, z.B. in der Pulsdauer (Femtosekunden bis Dauerstrich) und in der Wellenlänge (UV bis IR). Die LMTB-Trepanieroptiken werden hierzu entsprechend optisch konfiguriert, ggf. sogar dichromatisch (532 nm und 1064 nm).



REM-Aufnahme einer zylindrischen 750 µm Bohrung in Al_2O_3. Sehr gut zu erkennen ist die geringe Oberflächenrauhigkeit der Bohrwand, verglichen mit der Materialoberfläche, sowie die saubere Bohrkante. Rundheit und Toleranzabweichung der Bohrung liegen unter 2 µm.



Mikroskopaufnahmen eines 300 µm starken Aluminiumblechs nach dem Laserschneiden zur Herstellung einer Schnittbreite von 130 µm. ***Links:*** *Einsatz einer Scanneroptik; die Schnittkante ist unregelmäßig und verjüngt sich stark zur Austrittsseite.* ***Rechts:*** *Einsatz einer LMTB-Trepanieroptik; die Schnittkante ist gut definiert und ohne Konizität. Die Laserparameter und der Laserfokus von 25 µm waren bei beiden Systemen vergleichbar.*

Das geringe Gewicht von < 10 kg und die kompakte Größe von 250 x 200 x 120 mm^3 (Typ 3.0) ermöglichen eine Integration in bereits vorhandene Bearbeitungsstationen, so dass das Potenzial der LMTB-Trepanieroptiken jedem Interessierten zugänglich ist.

Trepanieroptiken sind nicht nur zum Bohren sondern auch zum Schneiden hervorragend geeignet. Es lassen sich beispielsweise zylindrische Schnittkanten mit ausgezeichneter Qualität erzielen, die mit Standard-Scannersystemen so nicht realisiert werden können. Auch die Schnittqualität der Trepanieroptik ist der von Scannersystemen überlegen, insbesondere die Rückseiten der erzeugten Schnittkanten belegen diesen Qualitätsunterschied.

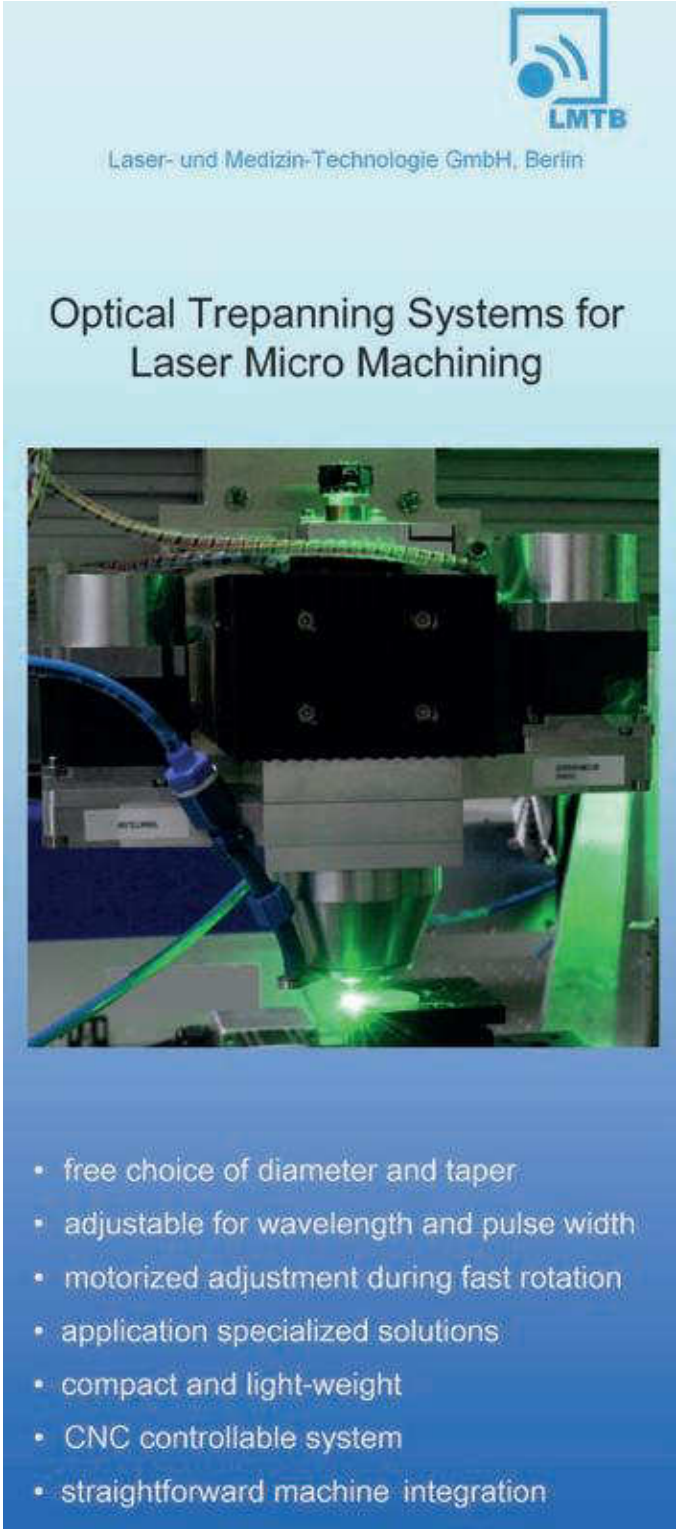
Gefördert im Rahmen des Förderprogramms des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie „F&E-Förderung gemeinnütziger externer Industrieforschungseinrichtung in Ostdeutschland–Innovationskompetenz Ost (INNOKOM-Ost)“.

Kontakt

Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

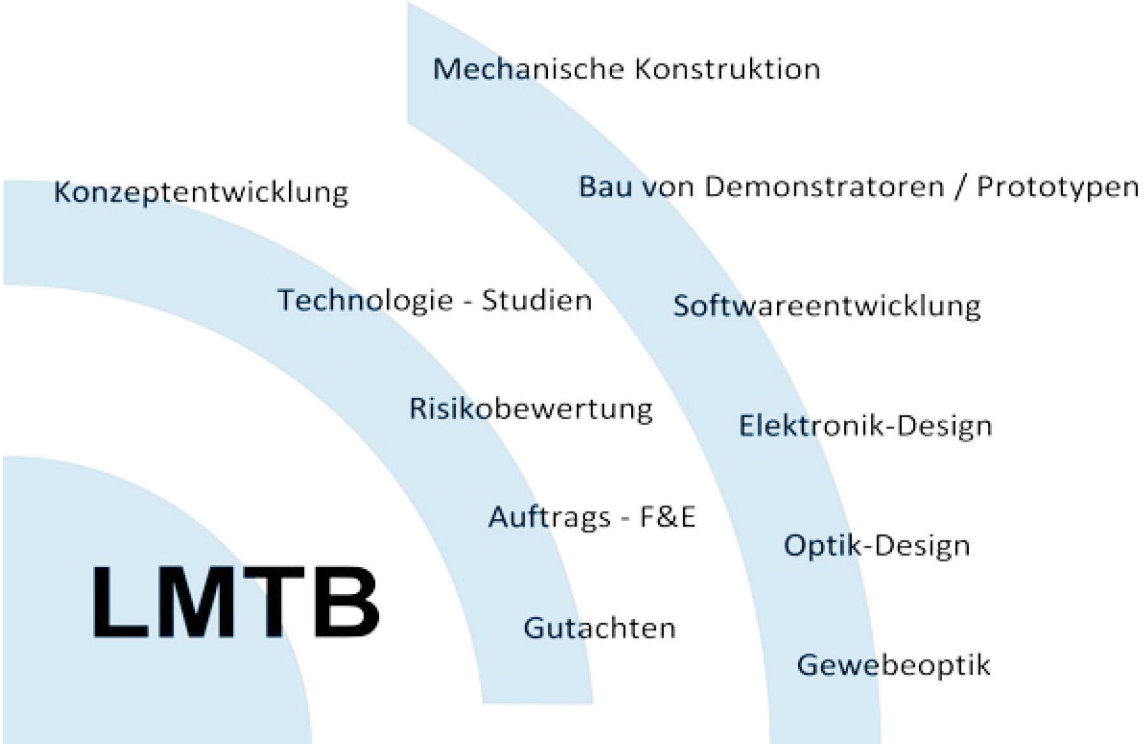
Dr. Norbert Müller
n.mueller@LMTB.de

Dipl. Ing. (FH) Tristan Kaszemeikat
t.kaszemeikat@LMTB.de



Entwicklung und Umsetzung optischer Laborkomponenten für den industrienahen Einsatz am Beispiel der LMTB-Trepanieroptik mit motorisierter und regelbarer Einstellung von Anstellwinkel und Durchmesser.

Dienstleistungen



Dienstleistungsportfolio der LMTB

Entsprechend ihrem Selbstverständnis als gemeinnützige Technologietransfereinrichtung bietet die LMTB ein breites Leistungsspektrum auf dem Weg von der Idee bis zum neuen Verfahren oder Demonstrator/Prototyp für ein neues Produkt.

Dabei hilft die LMTB häufig bereits Voraussetzungen für Innovationen zu schaffen, u.a. mit

- Gutachten
- Machbarkeitsstudien
- Risikoanalysen
- Beratungen zur Schutzrechtslage und
- Marktanalysen.

Die Kompetenzen rund um den Bau optischer Geräte und Komponenten reichen von der Konzeptionierung, dem Optik- und Elektronik-Design bis hin zur mechanischen Konstruktion. Dabei können von Anfang an die Anforderungen an Medizinprodukte berücksichtigt werden.

Die LMTB verfügt über eine Mechanik- und eine Elektronikwerkstatt, um Geräte zu bauen und zu testen, inklusive der Mikroprozessor-Programmierung und Softwareentwicklung. Bei der Herstellung von Hardware wird auch mit externen Dienstleistern kooperiert.

Im biomedizinischen Bereich ist besonders eine enge Zusammenarbeit mit Ärzten und Kliniken wichtig, die bis hin zur Durchführung von klinischen Studien reicht.
Der Endpunkt besteht für die LMTB typischerweise im Bau von Demonstratoren/ Prototypen oder der Validierung der entwickelten Verfahren, wobei aber auch Kleinserien von Geräten und laseroptischen Komponenten gefertigt werden.

Qualitätsmanagement

Um sich globalen Herausforderungen zu stellen, werden von Auftraggebern der LMTB innovative Lösungen nachgefragt. Die LMTB stellt hier einen verlässlichen Partner in Forschung und Entwicklung dar und gewährleistet durch die Weiterentwicklung ihres Projektmanagements einen hohen Qualitätsstandard.

Dies bedeutet:

- **Hohe Kundenzufriedenheit**

  Die LMTB legt höchsten Wert auf die Ausführung der Anforderungen von Kunden und Auftraggebern. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, pflegt die LMTB einen professionellen Umgang und eine enge Kommunikation, um die Kundenzufriedenheit langfristig zu sichern und zu verbessern.

- **Kontinuierliche Förderung der Mitarbeiterqualifizierung**

  Die LMTB fördert das Qualitätsbewußtsein und die Motivation ihrer Mitarbeiter. Die Weiterqualifizierung in fachlicher wie methodischer Hinsicht wird forciert und durch individuelle Zielvereinbarungen manifestiert. Das individuelle Engagement der Mitarbeiter auf Basis ihrer Zugehörigkeit und Zufriedenheit mit der LMTB wird kontinuierlich weiterentwickelt. Verbesserungsvorschläge zur Projektdurchführung, zu Produktentwicklungen sowie Arbeitsabläufen sind ausdrücklich erwünscht. Sie führen zur flexiblen Anpassung des organisatorischen Qualitätsmanagements, das als ein stets weiterzuentwickelndes Instrument betrachtet wird.

- **Wirtschaftliches und ergebnisorientiertes Arbeiten**

  Die Arbeitsweise der LMTB ist zielorientiert. Dies gilt für innovative Produktentwicklungen genauso wie für die angebotenen Dienstleistungen. Die LMTB liefert belastbare und reproduzierbare Lösungen, die wirtschaftlich einem strengen Budget- und Zeitrahmen unterliegen und Transparenz für den Auftraggeber schaffen.

Beispiel für ein LMTB-Verbundprojekt zum technischen Qualitätsmanagement: Unter Koordination durch die LMTB wurde mit der Fa. Bruker Optics ein Demonstrator zur Bestimmung von organischen Belegen entwickelt, der die Reinigung von Oberflächen in der Lebensmittelverarbeitung durch eine Fluoreszenz-Messung kontrolliert. Wir danken für die finanzielle Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Projektes „Optische Methoden zur Reinigungs- und Kontaminations-Kontrolle“ (01RI0645) sowie allen anderen Projektpartnern.

Mission and working fields of biomedical optics

The range of services offered by "Biomedical Optics" is determined by the needs that develop from an idea through to the introduction of a medical device and the implementation of a clinical trial.
A project kicks off with a feasibility study, using tissue optical methods to make an assessment without requiring a device to be built. This involves the use of:

- Monte Carlo simulations of light propagation
- Optical parameter databank

Experimental investigations are helpful for the next step which requires the use of standard measuring devices, all of which are available at the LMTB:

- Microscopy
- Fluorescence and Raman spectroscopy
- Scattered light spectrometry
- Laser and light sources
- Detectors and cameras

After experimental confirmation of the idea, a functional prototype is built in order to get an idea of the product. This involves:

- Optical design and construction
- Electronic design, construction and programming
- Mechanical construction and prototyping

Experimental testing in the laboratory yields first results about the efficiency of the functional prototype under standardized conditions such as:

- Tissue preparation
- Phantom development and construction
- Chemometrics

The final evaluation procedure is provided by the clinical trial which places high demands on the prototype, study design, coordination with the clinic, and the final evaluation, in accordance with the MPG. This requires:

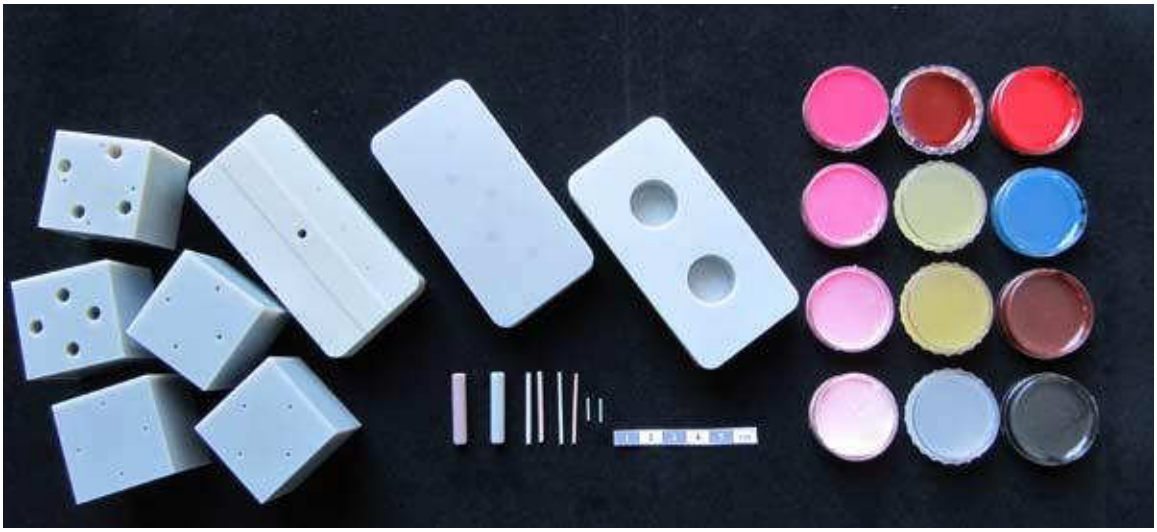
- Study design, statistics
- Application for ethical approval
- Technical documentation
- Risk assessment
- Co-ordination with manufacturers, medical staff, authorities (Ethic Commission, Federal Institute for Drugs and Medical Devices)
- Evaluation: chemometrics, classification, algorithms

The development of a medical device at the LMTB concludes with the production of a small batch series and the transfer of the know-how to the product development.

Das Dienstleistungsangebot des Geschäftsbereiches „Biomedizinische Optik" orientiert sich an den Bedürfnissen auf dem Weg von einer Idee bis zur Einführung eines Medizinproduktes und der Durchführung einer klinischen Erprobung:

- **Machbarkeitsuntersuchungen:**
  Diese dienen der theoretischen Abschätzung von Lösungsansätzen mit Methoden der Gewebeoptik, u.a.
  – Monte-Carlo-Simulationen der Lichtausbreitung
  – Datenbank optischer Parameter.

- **Experimentelle Untersuchungen:**
  Hierfür steht eine Vielzahl von Standardgeräten zur Verfügung, u.a.
  – Mikroskope
  – Fluoreszenzspektrometer
  – Raman-Spektrometer
  – Streulichtspektrometer
  – Laser und Lichtquellen
  – Detektoren und Kameras.



Phantome (Kalibrierkörper) zur fluoreszenzbasierten Tumordiagnostik. ***Links und Mitte:*** *Gewebephantome mit entsprechenden ICG-Kernen zur Simulation befallener Wächterlymphknoten in verschiedener Tiefe und Ausdehnung sowie ein Hautphantom als Schichtmodell (Unterhautfett, Dermis, Epidermis).*
Rechts: *Farbige Polymere als Ausgangsmaterialien für Kalibrierkörper.*

- **Funktionsmusterbau:**
  Nach der experimentellen Bestätigung der Idee liefert der Bau eines Funktionsmusters eine erste Vorstellung vom Produkt. Umgesetzt werden können, u.a.
  – Optikdesign und -bau
  – Elektronikdesign, -bau und Programmierung
  – Mechanische Konstruktion und Musterbau.

- **Experimentelle Erprobung:**
  Hier werden im Labor erste Erkenntnisse über die Leistungsfähigkeit des Funktionsmusters unter standardisierten Bedingungen gewonnen. Dabei kann auf langjährige Erfahrungen zurückgegriffen werden, u.a. bei:
  – Gewebepräparation
  – Phantomentwicklung und -bau
  – Chemometrie.

- **Klinische Erprobung:**
  Diese dient der abschließenden Bewertung, wobei nach MPG hohe Ansprüche an das Testmuster, das Studiendesign, die Abstimmung mit der Klinik und die Auswertung gestellt werden. Die LMTB liefert hier Hilfestellung sowohl bei der Vorbereitung als auch bei der Durchführung, u.a. bei:
  – Studiendesign, Statistik
  – Ethikantrag
  – Technischer Dokumentation
  – Risikoanalyse
  – Abstimmung zwischen Hersteller, Ärzten, Behörden (Ethikkomission, BfArM)
  – Auswertung: Chemometrie, Klassifikation, Algorithmen.

Die Entwicklungsbegleitung durch die LMTB endet mit dem Kleinserienbau und der Überführung des Know-how in die Produktentwicklung.

Kontakt

Dr. rer. nat. Jürgen Helfmann
j.helfmann@LMTB.de

Applikationslabor und laseroptische Komponenten

Application lab and laser optical components

The laser application lab focuses on the realization of the main topics and aims of our R&D projects. These are specified by the needs of our industrial users.
Various laser systems are available, with pulse widths ranging from pico- to nanoseconds and wavelengths of 355 nm, 532 nm and 1064 nm. Also the acquisition of a new sub-ps laser system is planned for the third quarter of 2012. Together with high precision 3D processing stages, this gives us the ability to achieve our R&D goals as well as to fulfill the specifications set by our customers.

Die Schwerpunkte und Ziele in den F&E-Vorhaben werden gemeinsam mit den potentiellen Verwertungspartnern aus der Industrie abgestimmt. Das Laser-Applikationslabor spielt bei der Verfolgung dieser Vorhabensziele eine zentrale Rolle. Folgende Systeme werden zur Zeit im Laser-Applikationslabor zur Durchführung der anwendungsorientierten F&E eingesetzt:

- **Femtosekunden-Laser Yb:KYW**
  (30–200 kHz; 0,4 ps; $TEM_{00:}$):
  4 W @ 1025 nm
- **Pikosekunden-Nd:YVO4 Laser**
  (10–640 kHz; 6–10 ps; TEM_{00}):
  8 W @ 1064 nm
  4 W @ 532 nm
  2,5 W @ 355 nm
- **3 Nanosekunden-Nd:YVO4 Laser**
  (10–100 kHz; 25–45 ns; TEM_{00}):
  40 W @ 1064 nm
  20 W @ 532 nm
  2 W @ 355 nm

Ende 2011 wurde eine präzise 3D-Bearbeitungsanlage mit einer XY-Arbeitsebene von 400 mm x 400 mm im Applikationslabor installiert, um eine stabile Grundkonfiguration für die Mikrobearbeitung zu garantieren.

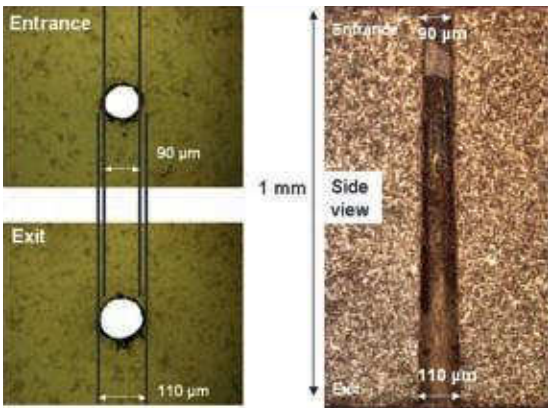
Befestigung eines Werkstücks auf einer Ansaugvorrichtung für die Laser-Mikromaterialbearbeitung im Applikationslabor.

Des Weiteren wird für den Herbst 2012 die Lieferung eines sub-ps-Lasersystems (JenLas D2.fs) mit 4 W Ausgangsleistung erwartet. Diese Maßnahmen verbessern die Möglichkeiten der LMTB – sowohl als Entwickler als auch als Dienstleister – eine hohe Bearbeitungspräzision mit geringem Einrichtungsaufwand zu gewährleisten.

Die „Angewandte Lasertechnik“ bietet ein umfangreiches Dienstleistungsangebot für exklusive Arbeiten (ggf. unter strenger Beachtung der Geheimhaltung):

- Beratung und Machbarkeitsstudien
- Prototypen- und Kleinserienfertigung
- Know-how-Transfer für die eigene Serienfertigung
- Entwicklung und Umsetzung laseroptischer Komponten (z.B. Trepanieroptiken)
- laserbasierte Verfahrensentwicklung unter Berücksichtigung der Patentsituation
- Patentrecherche und -absicherung

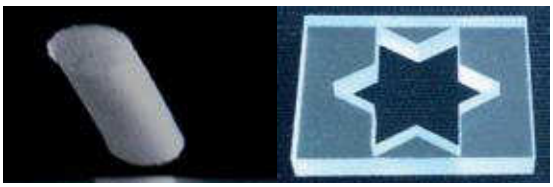
Machbarkeitsstudien und Kleinserienfertigungen sind nach Beauftragung in wenigen Wochen abgeschlossen.



Machbarkeitsstudie: Mikrobohrungen mit negativer Konizität in eine 1 mm starke Aluminiumnitrid-Keramik.

In folgenden F&E-Vorhaben wurde und wird die LMTB mit dem Ziel eines Technologietransfers unterstützt:

- Plasma-Untersuchungen beim laserinduzierten Abtrag dielektrischer Werkstoffe (BMWi-INNO-KOM Vorhaben „LAPPA“ VF 081026 bis zum 30.09.2011)
- Laser-Dünnschichtbearbeitung für die Photovoltaik (BMWi-IGF Vorhaben 16376 bis zum 31.07.2012, begleitet durch ein Industriekonsortium)
- Weiterentwicklung der Trepanieroptik zu einem programmierbaren Typ 3.0 (BMWi INNO-KOM Vorhaben „ProTrep“ MF 110023 bis zum 31.05.2013)



Lasermikrofertigung von transparenten Werkstoffen. ***Links:*** *Schräge Laserbohrung in einem 6 mm dicken Quarzglas.* ***Rechts:*** *Spezieller Konturschnitt in 3 mm dickem Kalk-Natron-Glas.*

- Laser-Innenbearbeitung zur Entwicklung neuer Diffusoren für medizinische Anwendungen (BMWi ZIM-KF Vorhaben „LaDiff“ KF 2821701KJ1 bis zum 31.07.2013)
- Spannungsarme Innenmarkierungen „micro-dots“ (BMWi-IGF Vorhaben 16891 zusammen mit dem Max-Born-Institut, Berlin, bis zum 31.12.2013, begleitet durch ein Industriekonsortium)
- Zwei-Laser-(Puls)-Methode zur Bearbeitung von transparenten Werkstoffen, insbesondere Dünnglas (BMWi INNO-KOM Vorhaben „ZLAM“ VF 120009 bis zum 31.12.2014)

Kontakt

Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

Laserkurse

Die LMTB bietet seit ihrer Gründung als LMZ und entsprechend der satzungsgemäßen Aufgabe regelmäßig Kurse zur Einführung und Weiterbildung in der Lasertechnik und deren Anwendungen für Mediziner und Zahnmediziner an. Später wurden Kursangebote in Zusammenarbeit mit der Handwerkskammer Berlin, der Photon AG sowie der Unfallkasse Berlin auch an technische Laseranwender gerichtet.
Auf Nachfrage werden außerdem spezifische Weiterbildungsangebote – sowohl zum Thema Lasersicherheit als auch zu anderen Themen – angeboten, die auch in-house bei Kunden durchgeführt werden können.

Derzeit veranstaltet die LMTB, allein und in Zusammenarbeit mit Medizinern, folgende Kurse:

- **Lasermedizin von A-Z – Von der Sachkunde zur Fachkunde**
  3-tägiger Kurs für alle medizinischen Disziplinen zu den Themen Laserphysik, Sicherheit, klinische Theorie und Praxis. Die Teilnehmer sehen OP-Live-Übertragungen und können in einem Hands-on-Teil den praktischen Umgang mit dem Laser üben.

Laserkurs: Demonstration der selektiven Gewebewirkung des Argon-Lasers am Hans-on-Kursplatz.

- **Laser in der Zahnmedizin**
  2-tägiger Wochenend-Kurs mit den Schwerpunkten Laserphysik und Sicherheit sowie zahnmedizinischen Vorträgen. Die Teilnehmer erhalten umfassend Gelegenheit, alle Lasersysteme, die in der Zahnmedizin zum Einsatz kommen, in ihrer Handhabung zu testen.

- **Laserschutzbeauftragter für Labor- und Medizinlaser**
  Dieser Kurs stellt ein Ergänzungsangebot zur Schulung gemäß OStrV mit einem ganztägigen Modul „Laserschutzbeauftragter“ sowie einem angeschlossenen ebenfalls ganztägigen Weiterbildungsmodul „Messung strahlentechnischer Größen“ dar.

Weiterhin sind aktuell im Rahmen von Weiterbildungsangeboten und Kongressen, insbesondere in den Fachgebieten Gynäkologie und Veterinärmedizin, Kurs-Referenten der LMTB aktiv.

Zukünftig wird der Kurs „Lasermedizin von A-Z“ in englischer Sprache in das Programm aufgenommen. Zielgruppe sind vor allem skandinavische, arabische und osteuropäische Lasermediziner, denen ein umfassendes Wissen zum Thema Lasereinsatz vermittelt wird. Die relevanten nationalen Regelungen werden hierbei jedoch nur am Rande erläutert, da sich diese von Land zu Land sehr unterscheiden. Grundlegende Mechanismen der Gefährdung sind jedoch universell; daher wird besonderer Wert auf deren Vermittlung gelegt. Hauptbestandteil des Kurses sind die medizinischen Anwendungen mit Indikation und Anwendungshinweisen.

Der Industrie-unabhängige Kurs „Lasermedizin von A-Z" vermittelt die für den Umgang mit dem Laser notwendige Sachkunde und bietet zugleich die Qualifikation zum "Laserschutzbeauftragten". Er wird in immer wieder überarbeiteter und aktualisierter Form seit nunmehr über 20 Jahren gemeinsam mit Prof. Dr. med. Hans-Peter Berlien und der jeweils von ihm geleiteten Laserklinik veranstaltet. Ähnlich organisiert ist die Durchführung des Laserzahnkurses.

Als interdisziplinäre Forschungs- und Ausbildungseinrichtung stellt die LMTB in dieser Partnerschaft anerkannte Spezialisten für die Betreuung der Kursteilnehmer: Physiker übernehmen die Vermittlung der physikalischen und lasertechnischen Grundlagen und Sicherheitsexperten das Sicherheitstraining. Die klinischen Kursteile werden in Theorie und Praxis von den Ärzten der Abteilung Lasermedizin der Ev. Elisabeth Klinik bzw. Laserzahnärzten vermittelt, die über langjährige Erfahrung in Praxis und Forschung verfügen.

Der Kurs richtet sich primär sowohl an interessierte Mediziner und Zahnärzte, die sich einen Überblick über die verschiedenen Einsatzgebiete von Lasern in der Medizin verschaffen möchten, sowie an diejenigen, die bereits mit Lasern arbeiten. Vor einer Kaufentscheidung stehende Ärzte erhalten das nötige Basiswissen, um Herstellerangaben bewerten zu können und den für ihr Anwendungsspektrum passenden Lasertyp zu finden.

Auch formale Aspekte, deren Berücksichtigung eine Voraussetzung für die rechtssichere Anwendung von Lasern an Menschen bildet, sind Bestandteil der Kurse. Medizinische Lasersysteme gehören zu den aktiven Medizinprodukten, die nach der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) nur von Personen betrieben und angewendet werden dürfen, die dafür die erforderliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzen. Beim Betrieb von Lasereinrichtungen der Klassen 3R, 3B und 4 in den Behandlungsräumen ist ferner laut Unfallverhütungsvorschrift BGV B2 „Laserstrahlung" die Bestellung eines Laserschutzbeauftragten vorgeschrieben, falls der Betreiber diese Qualifikation nicht selbst hat. In Zukunft sind verschärfte Anforderungen zu erwarten, die sich aus einer in Bearbeitung befindlichen Verordnung auf Grundlage des „Gesetzes zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen (NiSG)" ergeben werden.

Sicherheitskurse für Laseranwender in Laboren sowie für mit diesem Thema befasste Sicherheitsfachkräfte werden von der LMTB seit einigen Jahren in Zusammenarbeit mit der Unfallkasse Berlin veranstaltet.

Zusammenarbeit in der Lehre

Die LMTB

- vermittelt in Zusammenarbeit mit Industriebetrieben der Region und Gesellschaftern Angebote für Studien-, Bachelor- und Diplomarbeiten an Studenten der Berliner und auswärtigen Hochschulen
- betreut im Haus Praktika, Diplom- und Studienarbeiten, sowie Dissertationen und Habilitationsarbeiten.

Ein Vorteil für die Gastwissenschaftler besteht darin, die hochwertige Ausstattung der LMTB nutzen zu können. Außerdem sind die industriellen Kontakte zu den Gesellschaftern der LMTB und zu weiteren kooperierenden Unternehmen nützlich, sowohl für gemeinsame Forschungsvorhaben als auch künftige Arbeitsplätze der wissenschaftlichen Mitarbeiter und betreuten Studenten.

Mitarbeiter der LMTB unterstützen Lehrveranstaltungen an Universitäten, z.B. an der TU Berlin die Vorlesung „Medizinelektronik“ (Prof. Orglmeister) durch Behandlung des Themas „Einführung in die Lasermedizin und Hochfrequenzchirurgie“ sowie die „Experimentellen Übungen zur Medizinischen Gerätetechnik II“ (Prof. Kraft) mit dem Thema „Medizinische Laser“. Mit der Beuth-Hochschule (Frau Prof. Beckers) besteht im Studiengang „Medizinische Physik“ ebenfalls eine Kooperation zur Durchführung von Gruppenpraktika.

Darüber hinaus werden Weiterbildungsveranstaltungen der TU Berlin unter Nutzung der messtechnischen und gerätetechnischen Ausstattung der LMTB durchgeführt. Ein Beispiel für solche Weiterbildungsveranstaltungen ist die Laserschutzbelehrung am Institut für Optik und atomare Physik (IOAP) der TU Berlin mit Lehrmaterialien der LMTB sowie die Beteiligung am „Seminar für Optik und Photonik“.

Hochschulkooperationen

Gemeinsame Forschungsprojekte der LMTB mit Hochschul-Instituten führen zu einem Austausch von Diplomanden und Doktoranden auf Basis einer späteren Zusammenarbeit in Forschungsprojekten. Dabei bietet die Zusammenarbeit auch die Möglichkeit der zeitweisen Übernahme von wissenschaftlichen Mitarbeitern in die LMTB bis zur Bewilligung von Forschungsstellen in Hochschul-Instituten.
Die vernetzte Kompetenz der LMTB wird zur Identifikation gemeinsam zu bearbeitender Forschungsfragestellungen genutzt sowie zur schnellen Abklärung der Herausforderungen und Randbedingungen, insbesondere auch im Hinblick auf Anwenderkreise in Industrie und Medizin.
Die LMTB ist im „Innovationszentrum Gesundheit und Ernährung” der TU Berlin aktiv und bringt ihre Kompetenz in die aus diesem Kreis entstehenden medizinisch-optischen Verbundprojekte ein.
Damit erweitert die LMTB die Kompetenzen der Partner und wird dem Technologietransfer-Gedanken der LMTB gerecht. Dies wird durch gemeinsame Publikationen und Vorträge dokumentiert.

Wissenschaftskommunikation

Auch Publikumsveranstaltungen zur Förderung der Interaktion zwischen Öffentlichkeit und Wissenschaft wurden und werden von der LMTB regelmäßig zur Außendarstellung genutzt. Hier sind z.B. die „Lange Nacht der Wissenschaft“ und die der Berufsorientierung dienenden TU–SchülerInnen-Info-Tage zu nennen.

Weiterhin stehen die Experten der LMTB für Anfragen von Wissenschaftsjournalisten zur Verfügung und publizieren ihre Forschungsergebnisse nicht nur in hochrangigen Fachzeitschriften, sondern auch in Branchenmagazinen für Lesergruppen ohne Vorkenntnisse.

Kontakt

Dipl. Ing. Hans-Joachim Cappius
h.cappius@LMTB.de

Gabriele Beckmann
g.beckmann@LMTB.de

CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN

LMTB

Zertifikat

Frau Maria Mustermann

hat am Kurs

Laser in der Medizin

teilgenommen und die Sachkunde gemäß
§2 (2) MPBetreibV erworben

Berlin, den 5. Mai 2009

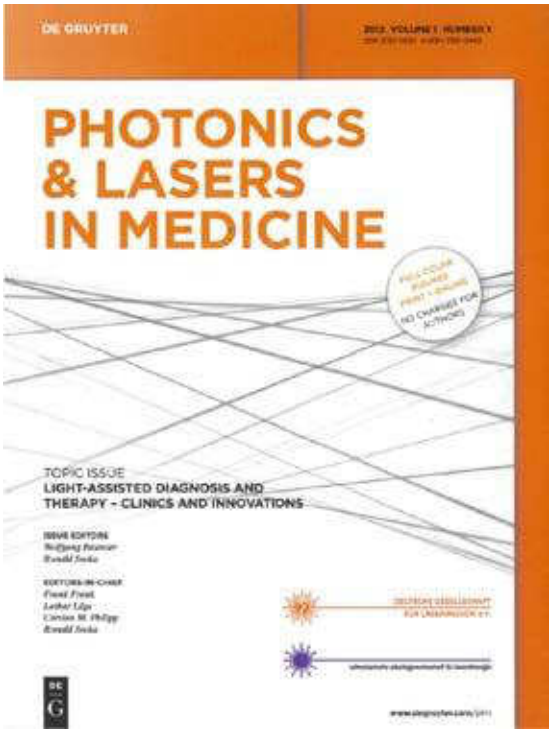
Dr. rer. nat. G. Illing
Geschäftsführer LMTB
Institut an der Freien Universität Berlin
und an der Technischen Universität Berlin

Prof. Dr. J. Beuthan
Charité – Universitätsmedizin Berlin
CharitéCentrum6
Medizinische Physik
und optische Diagnostik

Prof. Dr. med. D. Jocham
Präsident
Deutsche Gesellschaft
für Lasermedizin e.V.

Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin
Institut an der Freien Universität Berlin
und an der Technischen Universität Berlin

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN
Medizinische Physik und optische Diagnostik



Neue Zeitschrift der DGLM & SALC: Photonics & Lasers in Medicine (seit 2012), Nachfolgezeitschrift der Medical Laser Application (2001–2011).

Das 2011 erschienene dritte Themenheft der Medical Laser Application „Basic investigations for diagnostic purposes“ wurde durch die LMTB-Mitarbeiter Dr. U. Netz und Dr. J. Helfmann gestaltet.

Im Sinne einer Förderung der Aus- und Weiterbildung und eines verbesserten Wissenschaftstransfers zwischen Wissenschaftlern, die auf dem Gebiet der Lasermedizin und Biophotonik aktiv sind, wird die Herausgabe der Zeitschrift *Photonics & Lasers in Medicine* durch die LMTB unterstützt. *Photonics & Lasers in Medicine* ist die neue offizielle Zeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Lasermedizin (DGLM) e.V. und der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Laserchirurgie (SALC) und wird nach einem Verlagswechsel seit Januar 2012 mit De Gruyter, einem traditionsreichen Berliner Verlagshaus, herausgegeben.

Die Zeitschrift erscheint vierteljährlich und wendet sich an Entwickler und Anwender in den verschiedenen medizinischen und photonischen Fachdisziplinen. Für die wissenschaftliche Leitung sind vier Editors-in-Chief

- Dr. Frank – LMTB
- Dr. Lilge – Ontario Cancer Institute, Medical Biophysics Department, Universität Toronto
- Dr. Philipp – Ev. Elisabeth Klinik Berlin
- Dr. Sroka – Laser-Forschungslabor am Klinikum der Universität München

und ein international besetztes Editorial Board verantwortlich.

Die inhaltlichen Schwerpunkte liegen – entsprechend der langjährigen Tradition, die die DGLM und die SALC mit der Herausgabe der Zeitschrift *Medical Laser Application* (2001–2011, Elsevier-Verlag) verbindet – in der Verbreitung von aktuellen F&E-Ergebnissen auf dem Gebiet der medizinischen Anwendung von Lasern und der Biophotonik.

*Dr. Appenzeller (**links**), Herausgeber des Tagesspiegels, und Prof. Eichler (**rechts**) von der LMTB während der Vorstellung von Innovationspreisträgern 2012. Die LMTB gewann 1992, 1993 und 2003 den Innovationspreis Berlin/Brandenburg.*

Der allgemeine Wissensaustausch und die Technologievorstellung zur Laser-Mikrobearbeitung findet u.a. zu diversen Fachmessen und Konferenzen statt, beispielsweise zwischen 2010 und 2012 auf folgenden Veranstaltungen:

- LASER World of PHOTONICS München (Messestand) und Lasers in Manufacturing–WLT Konferenz, 2011
- ISL Asia Industrial Workshop, Hong Kong, 2011
- ICALEO, LIA Konferenz, Orlando, FL, USA, 2011
- MicroLEF in Fürth (Messestand und eigener Vortrag), 2011 und 2012
- Laser Optics Berlin (Messestand), 2010 und 2012
- LaSys in Stuttgart (Messestand gemeinsam mit 3D-Micromac), 2012
- Photonics West, SPIE Konferenz, San Francisco, USA, 2012

Teilnahme an der Laser Optics Berlin (LOB 2012).

Veröffentlichungen

[AHG11] Andree S, Helfmann J, Gersonde I:
Determination of chromophore concentrations from spatially resolved skin measurements.
Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics, 8087 ; p. 808716 – Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging II (2011)

[AKM10] Ashkenasi D, Kaszemeikat T, Mueller N, Eichler HJ, Illing G:
Laser micro machining of glass, ceramics and metals utilizing trepanning optics.
Proceeding of the 29th International Congress on Applications of Lasers & Electro-Optics (ICALEO); p. M904 , Anaheim, CA, USA (2010)

[AKM11] Ashkenasi D, Kaszemeikat T, Mueller N, Dietrich R, Eichler HJ, Illing G:
Laser trepanning for industrial applications.
Physics Procedia, 12 (B); p. 323-331 – Lasers in Manufacturing 2011 – Proceedings of the Sixth International WLT Conference on Lasers in Manufacturing (2011)

[AL11] Ashkenasi D, Lemke A:
Picosecond laser-induced color centers in glass optics.
Journal of Laser Applications, 23; p. 012007 (2011)

[ALR11] Andree S, Luckmann H, Reble C, Gersonde I, Helfmann J:
Evaluation of a novel fiber probe for spatially and spectrally resolved reflectance measurements of turbid media.
Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics, 8087 ; p. 80872C – Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging II (2011)

[AMK11] Ashkenasi D, Mueller N, Kaszemeikat T, Illing G:
Advanced laser micro machining using a novel trepanning system.
Journal of Laser Micro / Nanoengineering, 6(1) ; p. 1-5 (2011)

[ARH10] Andree S, Reble C, Helfmann J, Gersonde I, Illing G:
Evaluation of a novel noncontact spectrally and spatially resolved reflectance setup with continuously variable source-detector separation using silicone phantoms.
Journal of Biomedical Optics, 15(6) ; p. 067009 (2010)

[AWH11] Andree S, Wilms H, Helfmann J:
Feasibility of dermal water content determination by spatially resolved reflectance.
Medical Laser Application, 26(3) ; p. 109-118 (2011)

[BDZ10] Beuthan J, Dressler C, Zabarylo U, Minet O:
Characterization of the respiration of 3T3 cells by laser-induced fluorescence during a cyclic heating process.
Laser Physics Letters, 7(11) ; p. 311-314 (2010)

[DA10] Dreischuh T, Atanasov PSN:
XVIII International Symposium on Gas Flow, Chemical Lasers, and High-Power Lasers.
Proceedings of SPIE, 7751 (2010)

[DAI11] Diego-Vallejo D, Ashkenasi D, Illing G, Eichler HJ:
Plasma monitoring during laser material processing.
Physics Procedia, 12 (B); p. 404-410 – Lasers in Manufacturing 2011 – Proceedings of the Sixth International WLT Conference on Lasers in Manufacturing (2011)

[DSA11] Diego-Vallejo D, Schwagmeier M, Ashkenasi D, Illing G, Eichler HJ:
Laser-induced plasma investigations during material processing.
Journal of Laser Micro/Nanoengineering, 6(2) ; p. 146-150 (2011)

Veröffentlichungen

[DSB10] Dressler C, Schwandt D, Beuthan J, Mildaziene V, Zabarylo U, Minet O:
Thermally induced changes of optical and vital parameters in human cancer cells.
Laser Physics Letters, 7(11) ; p. 817-823 (2010)

[EE12] Eichler J, Eichler HJ:
Laser.
Bauformen, Strahlführung, Anwendungen (Deutsche und Russische Ausgabe)
2. Aufl.; *Springer (2012)*

[FHM10] Friebel M, Helfmann J, Meinke MC:
Influence of osmolarity on the optical properties of human erythrocytes.
Journal of Biomedical Optics, 15(5) ; p. 055005 (2010)

[FPC12] Friebel M, Pernell O, Cappius H, Helfmann J, Meinke M:
Simulation of color perception of layered dental composites using optical properties to evaluate the benefit of esthetic layer preparation technique.
Dental Materials, 28(4) ; p. 424-432 (2012)

[HBM06] Helfmann J, Bindig U, Meckelein B, Wehry K, Röckendorf N, Schädel D, Schmidt MA, Bürger M, Frey A:
Early diagnosis of cancer (PLOMS).
Visions for Better Health Care; p. 231-300 (2006)

[HKM11] Hielscher AH, Kim HK, Montejo LD, Blaschke S, Netz UJ, Zwaka PA, Illing G, Muller GA, Beuthan J:
Frequency-domain optical tomographic imaging of arthritic finger joints.
IEEE Transactions on Medical Imaging, 30(10) ; p. 1725-1736 (2011)

[KKN10] Klose CD, Klose AD, Netz UJ, Scheel AK, Beuthan J, Hielscher AH:
Computer-aided interpretation approach for optical tomographic images.
Journal of Biomedical Optics, 15(6) ; p. 066020 (2010)

[LA11] Lemke A, Ashkenasi D:
Picosecond laser induced colour centres: stress-free markings and choice of guiding optics.
Journal of Laser Micro / Nanoengineering, 6(1) ; p. 91-95 (2011)

[LRE10] Lux O, Rhee H, Eichler HJ, Chulkov RV:
High power Raman lasers at 1.6 µm.
Proceedings of SPIE, 7751 ; p. 77510Y (2010)

[MGM12] Mahdi S, Grehn M, Meister S, Ashkenasi D:
Smooth surfaces with high accuracy – fs-induced cleaving of Si-waveguides to produce coupling facets.
Laser Journal, 2012(3) ; p. 36-38 (2012)

[MHS11] Meinke MC, Haag SF, Schanzer S, Groth N, Gersonde I, Lademann J:
Radical protection by sunscreens in the infrared spectral range.
Photochemistry and Photobiology, 87(2) ; p. 452-456 (2011)

[NGT11] Netz UJ, Gersonde I, Toelsner J, Illing G:
Frequency domain diffuse fluorescence tomography for detection of deep lesions.
Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics, 8088 ; p. 80881O – Diffuse Optical Imaging III (2011)

[NTB11] Netz UJ, Toelsner J, Bindig U:
Calibration standards and phantoms for fluorescence optical measurements.
Medical Laser Application, 26(3) ; p. 101-108 (2011)

Veröffentlichungen

[RGA10] Reble C, Gersonde I, Andree S, Eichler HJ, Helfmann J:
Quantitative Raman spectroscopy in turbid media.
Journal of Biomedical Optics, 15(3) ; p. 037016 (2010)

[RGH09] Reble C, Gersonde I, Helfmann J, Andree S, Illing G:
Correction of Raman signals for tissue optical properties.
Proceedings of SPIE, 7368 ; p. 73680C (2009)

[RGL11] Reble C, Gersonde I, Lieber CA, Helfmann J:
Influence of tissue absorption and scattering on the depth dependent sensitivity of Raman fiber probes investigated by Monte Carlo simulations.
Biomedical Optics Express, 2(3) ; p. 520-533 (2011)

[RHF07] Röckendorf N, Helfmann J, Fujimoto N, Wehry K, Bürger M, Frey A:
Peptide-based optical contrast agents for targeting of intestinal malignancies.
Biophotonics 2007: Optics in Life Science, 6633 ; p. SA Biomedical Optics; Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics (2007)

[SN11] Schickedanz J, Netz U:
Laser und andere Lichtquellen in der Medizintechnik.
Laser Technik Journal, 8(6) ; p. 17-20 (2011)

[SSB11] Schmitt F, Südmeyer H, Börner J, Löber J, Olliges K, Reineke K, Kahlen I, Hätti P, Joachim Eichler H, Cappius H:
Handheld device for fast and non-contact optical measurement of protein films on surfaces.
Optics and Lasers in Engineering, 49(11) ; p. 1294-1300 (2011)

[Tob11] Tober M:
PubMed, ScienceDirect, Scopus or Google Scholar - Which is the best search engine for an effective literature research in laser medicine?
Medical Laser Application, 26(3) ; p. 139-144 (2011)

Eine komplette Liste der LMTB-Veröffentlichungen ist unter www.LMTB.de zu finden.

Patentstrategie der LMTB

Die Mitarbeiter der LMTB sind verpflichtet, Erfindungen frühzeitig zu melden, damit die Geschäftsleitung diese prüfen und als Patente anmelden kann. Zum einen stellen Patente ein veräußerbares Ergebnis der Arbeit der LMTB dar, zum anderen wird an der Messlatte „Patente“ die Leistung der LMTB als anwendungsorientierte Forschungseinrichtung beurteilt. Die Prüfung von Ideen auf ihre Patentfähigkeit erfolgt naturgemäß bevor mit Externen oder in einem offenen Kreis über diese Idee gesprochen wird.

Die kommerzielle Verwertbarkeit der LMTB-Patente kann durch die öffentlich geförderte Berliner Agentur IPAL überprüft werden. Anmeldungen sollten innerhalb von 2 bis 3 Jahren verwertet werden, sonst werden sie aufgegeben.

Anzustreben ist eine LMTB-interne Erstellung der prioritätsbegründenden Anmeldeschrift durch die Erfinder in Zusammenarbeit mit dem Patentsachbearbeiter. Derartige Einreichungen werden in der Regel durch die LMTB selbst vorgenommen; nur bei deutlichen Verwertungsmöglichkeiten wird ein Patentanwalt eingeschaltet. Mit der Beantragung soll im Regelfall ein Rechercheantrag durch das Deutsche Patent- und Markenamt gestellt werden, der Ergebnisse innerhalb von 8 Monaten liefern soll.
Für eine internationale Anmeldung ist ein glaubhaftes Interesse an einer Lizenzierung oder Mitfinanzierung durch die Industrie

Patent MT 90: *NIR-Multispektralkamera zum Nachweis von Lymphknoten-Tumoren.*

erforderlich. Abhängig von der Entscheidung der Geschäftsleitung werden internationale (Patent Cooperation Treaty, PCT) Anmeldungen, sowie Regionalisierungen für europäische Patentanmeldungen über den Patentanwalt bzw. dessen Korrespondenzanwälte abgewickelt.

Kontakt

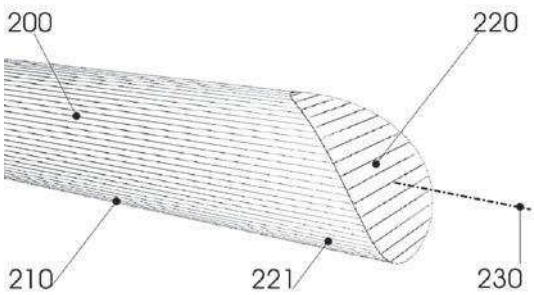
Dr. David Ashkenasi
d.ashkenasi@LMTB.de

Dipl. Ing. Hans-Joachim Cappius
h.cappius@LMTB.de

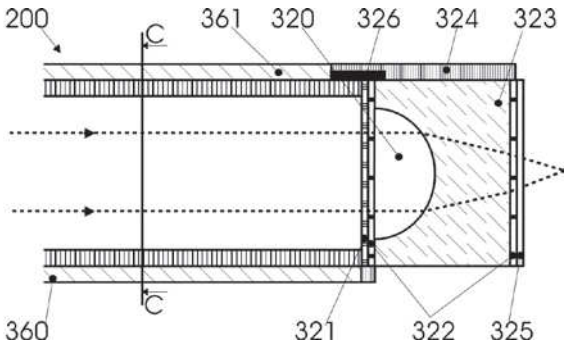
Prof. Dr. Ing. Hans Joachim Eichler
h.eichler@LMTB.de

Patente

Lfd. Nr. LMTB	Aktive Patentanmeldungen der LMTB	Prioritätsdatum
MT 60	Verfahren und Vorrichtung zur Untersuchung der molekularen Wechselwirkung von löslichen oder suspendierbaren Wirkstoffen mit festphasen-gebundenen peptidischen oder peptidoiden Zielmolekülen durch Kapillarplatten mit einer großen inneren Oberfläche	28.03.2000
MT 73	Verfahren und Vorrichtung zur Messung von Streulichtverteilungen für optische Rekonstruktionsverfahren	18.09.2001
MT 88	Diffusor-Spitze zur homogenen Strahlungsverteilung von niederenergetischer Röntgenstrahlung in einem Medium	12.09.2006
MT 89	Optische Anordnung zur Erhöhung der Wechselwirkungslänge in stark streuender Matrix	08.11.2007
MT 90	Anordnung zur Bestimmung optischer Eigenschaften bei mehreren Wellenlängen	10.12.2008
MT 91	Korrektur von Raman- oder Fluoreszenzmessungen bezüglich des Einflusses der optischen Eigenschaften des untersuchten Mediums	30.01.2009
MT 92	Funktionseinheit aus selektiver optischer Beleuchtung und mehrerer synchronisierbarer, spektral getrennter Bildaufnahmen ein und derselben Objektebene sowie Verfahren zur Herstellung	17.02.2009
MT 93	Radial fokussiert emittierende und detektierende Mikrolichtwellenleiteroptiken	27.12.2010
MT 94	Verfahren und Vorrichtung für Bluttransfusion	07.01.2011
MT 95	Seitlich gerichtet abstrahlende sowie konfokal detektierende Faseroptiken	06.04.2011

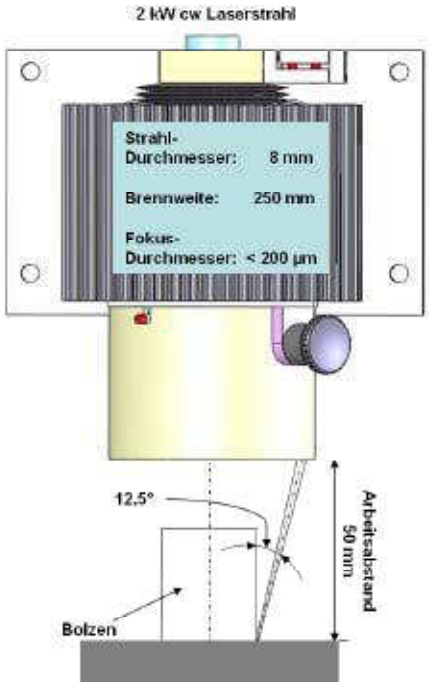


Patent MT 95: *‚Side-firing fiber' bei der das seitlich abstrahlende Ende als Hohlspiegel ausgeformt ist.*

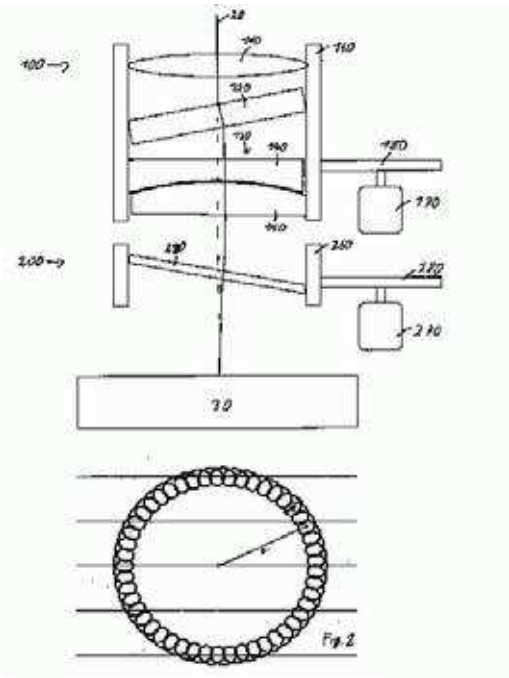


Patent MT 95: *Faser mit fokussierbarem Element am distalen Ende, welches elektrisch angesteuert wird.*

Lfd. Nr. LMTB	Aktive Patentanmeldungen der LMTB	Prioritätsdatum
LT 42	Verfahren und Vorrichtung zur aktiven Langzeitstabilisierung der Strahlungsintensität	21.04.2004
LT 43	Vorrichtung zur Online-Messung und Protokollierung der Strahlungsintensität	07.07.2005
LT 44	Verfahren und Vorrichtung zur schnellen Ablenkung eines Lichtstrahles auf eine einstellbare Kreisbahn	13.03.2007
LT 45	Verfahren und Vorrichtung zur schnellen Ablenkung eines Lichtstrahles auf eine einstellbare Längsbahn	22.03.2007
LT 46	Vorrichtung und Verfahren zum Führen eines Lichtstrahls	13.03.2008
LT 47	Trepanieroptik ("geregelte Trepanieroptik")	13.09.2010
LT 48	Trepanieroptik ("orbit-on-orbit")	13.09.2010
LT 49	Kreisschweißer	04.11.2011
LT 50	Vorrichtung und Verfahren zur Materialbearbeitung	28.11.2011
LT 51	Verfahren und Vorrichtung zur schnellen konzentrischen Ablenkung mehrerer Lichtstrahlen mit einstellbarem Winkel um die Systemachse	27.02.2012



Patent LT 49: *Realisierung des Kreisschweißers.*



Patent LT 48: *Trepanieroptik („orbit-on-orbit“)*

Promotionen

Dr. Oliver Pernell	Optische Eigenschaften und Farbwirkung von 2-Schicht-Kompositsystemen	2009
Dr. Norbert Müller	Entwicklung einer rotierenden Bearbeitungsoptik zur Lasermikrobearbeitung	2011
David Diego Vallejo	Spectroscopic plasma investigation to control laser material processing	laufend
Christian Eichendorff	Qualitätskontrolle von Erythrozytenkonzentraten durch nicht-invasive Messung der freien Hämoglobin-konzentration	laufend
Carina Reble	Untersuchungen zu quantitativen Raman-Messungen in biologischem Gewebe	laufend
Stefan Andree	Ortsaufgelöste Rückstreumessungen an trüben Medien zur Bestimmung von Absorptions- und Streukoeffizienten	laufend
Johannes Schleusener	Erstellung und Evaluation eines Raman-spektroskopischen Messkopfs zur Analyse von Hauttumoren und Auswertung von klinischen Studiendaten	laufend

Examensarbeiten 2009-2012

Diplom-, Masterarbeiten

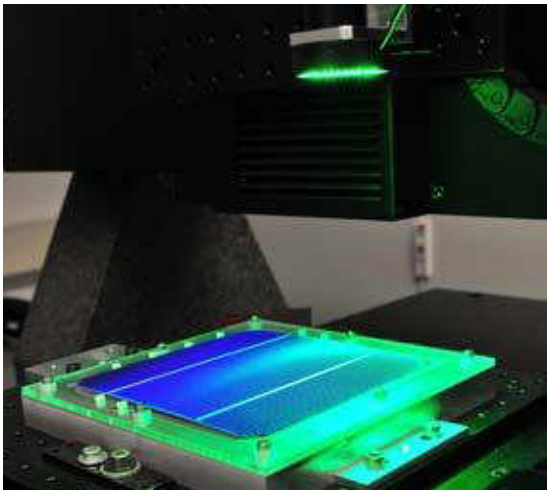
Jaber Irantalab	Untersuchungen zum laser-induzierten, rückseitigen Mikroabtrag von Flachgläsern	2009
Wazim Zaza	Untersuchungen zum Laserabtrag dünner Schichten bzw. Schichtsysteme	2009
Nathalie Krause	Evaluation eines Faserapplikators zur ortsaufgelösten Messung der Rückstreuung von Haut	2009
Dennis Stang	Entwicklung einer Methode zur gezielten und reproduzierbaren Herstellung von Testobjekten mit definierten optischen Eigenschaften – für medizintechnische Geräte – auf Grundlage der optischen Eigenschaften der System-Einzelkomponenten	2009
Liri Kalanderi	Herstellung von Mikrobohrungen unter Verwendung eines neu entwickelten Trepaniersystems	2010
Heiko Luckmann	Entwicklung und Erprobung eines Mess- und Auswahlverfahrens von ortsaufgelösten Remissionsmessungen zur *In-vivo*-Bestimmung der Pigmentkonzentrationen	2011
Yuan Gao	Abtragsuntersuchungen an dünnen Funktionsschichten der CIGS-Solarzellen mittels Ultrakurzpulslaser	2012
Jan Toelsner	Anwendungsorientiertes Innovationsmanagement – Vom Forschungsinstitut zum industrienahen Entwicklungsdienstleister	laufend

Examensarbeiten 2009-2012

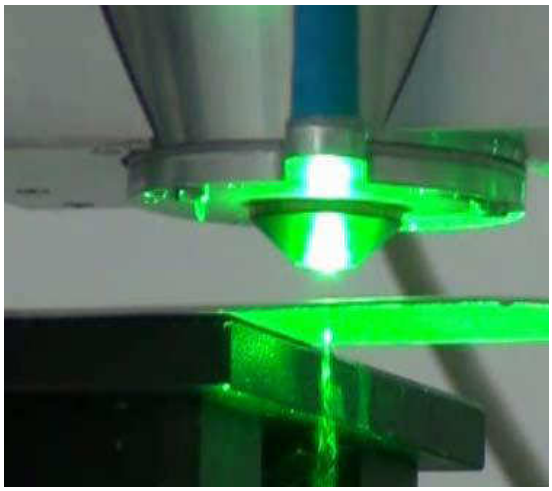
Bachelorarbeiten

Hassan Al-Khalidi	Untersuchungen zum laserinduzierten Abtrag bei der Glas-Mikrobearbeitung	2009
Johannes Grimm	Entwicklung eines µC-basierten Messgerätes zur Bestimmung der Strahlstärke von LEDs für technische Anwendungen	2009
Oliver Jahn	Aufbau einer Messeinrichtung für die Erfassung und Untersuchung winkelabhängiger Transmission durch den menschlichen Finger	2009
Daniel Schwandt	Spektroskopische Differenzierung von Tumorgewebe-eigenschaften verschiedener Spezies unter Einfluss hyperthermischer Temperaturen	2009
Henrike Wilms	Ortaufgelöste Rückstreumessung im nahinfraroten Spektralbereich zur Quantifizierung des Wassergehalts in Haut und hautähnlichen Phantomen	2010
Daniel Jahns	Herstellung von Mikrobohrungen in spröden Materialien mittels Lasertrepanieroptik	2011
Sascha Nehus	Erzeugung periodischer Subwellenlängenstrukturen auf metallischen Oberflächen mit direkter, gepulster Laserstrahlung im Pikosekundenbereich, bei einer Wellenlänge von λ = 532 nm	2011
Stefan Freudenberg	Untersuchungen zum selektiven Laserabtrag der dünnen Funktionsschichten Mo, CIGS & ZnO für Photovoltaik	2011
Stefan Baar	Raman-spektrokopische Messungen zur Entwicklung eines Verfahrens für die Untersuchung klinischer Proben	2011
Christian Breiler	Eindringverhalten von Nanopartikeln in Krebszellen	laufend
Peter Getek	Laser-Mikrobearbeitung von Flachglas mit rotierenden Bearbeitungsoptiken	laufend

Bachelor Daniel Jahns beim Optimieren der Trepanieroptik.



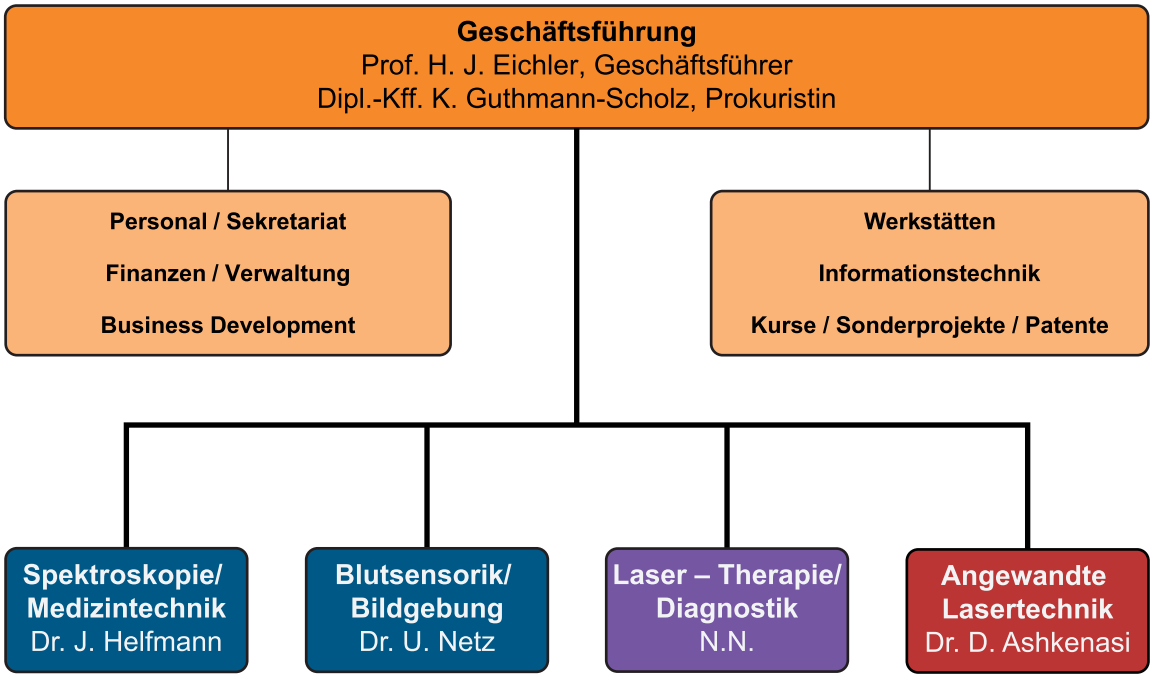
Schneiden von Solar-Wafern mit der Trepanieroptik.



Bohren von Wafern mit der Trepanieroptik.

*Promotionsfeier von Dr. Ing. Norbert Müller (**Mitte, links**) bei Prof. Lehr (**Mitte, rechts**), TU Berlin.*

Organisation



Organigramm der LMTB (Stand 09/2012).

Geschäftsführung und Aufsichtsrat haben auf Empfehlung des Landes Berlin das Geschäftsmodell und die Organisation der LMTB von einem Forschungsinstitut zu einer Forschungstransfereinrichtung weiterentwickelt. Das Ziel ist, verstärkt Projekte und Aufträge in Zusammenarbeit mit der Industrie zu bearbeiten.

Zur Verdeutlichung der technischen und wissenschaftlichen Kompetenzen der Arbeitsgebiete wurden vier thematische Arbeitsgruppen gebildet. Diese werden von den Projektmanagern geleitet.
Die „Biomedizinische Optik“ (blau) und die „Angewandte Lasertechnik“ (rot) sind am stärksten an öffentlich geförderten Projekten und Industrieaufträgen beteiligt. Dazwischen wird die Arbeitsgruppe „Laser – Therapie und Diagnostik“ (violett) vitalisiert.
Kenntnisse und Fähigkeiten der Mitarbeiter bestehen themenübergreifend. Dies gewährleistet nicht nur die gegenseitige Unterstützung sondern auch eine effektive Projektbearbeitung.

Personal- und Finanzverwaltung, Werkstätten, Informationstechnik und Patente sowie Kurse werden als Querschnittsaufgaben effektiv wahrgenommen. Die Organisation, das Geschäftsmodell und das Corporate Design werden weiterentwickelt.

Gesellschafter

Zu den Gesellschaftern der LMTB gehören:

biolitec AG, Jena

Dornier MedTech Systems GmbH, Weßling

Forschungsvereinigung Feinmechanik, Optik und Medizintechnik e.V., Berlin

Dr. Hielscher GmbH, Teltow

KLS Martin GmbH + Co. KG, Umkirch

MDI SCHOTT Advanced Processing GmbH, Mainz

3D-Micromac AG, Chemnitz

SORIN GROUP Deutschland GmbH, München

W.O.M. World of Medicine AG, Berlin

*10 Jahre 3D-Micromac, Mai 2012, Chemnitz: LMTB-Prokuristin Guthmann-Scholz mit der Chemnitzer Oberbürgermeisterin Ludwig, dem 3D-Micromac Vorstandsvorsitzenden Petsch, dem Leiter des Zentrums für Mikrotechnologien ZfM der TU Chemnitz sowie des Fraunhofer-Institutes für Elektronische Nanosysteme ENAS, Prof. Geßner, und dem Technischen Vorstand der 3D-Micromac, Hänel (**von links nach rechts**).*

Aufsichtsrat

Vorsitzender
Dr. Frank Frank,
Ebersberg

Stellvertreter
Prof. Dr. med. Manfred Gross,
Charité–Universitätsmedizin Berlin,
Klinik für Audiologie und Phoniatrie,
Berlin

Dr. Hansjörg Albrecht
Berlin

Prof. Dr. med. Hans-Peter Berlien
Ev. Elisabeth Klinik,
Abteilung für Lasermedizin, Berlin

Prof. Dr. med. Bernd Hamm
Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin (CC 6), Berlin

Dr. Christoph Hermanns
MDI SCHOTT Advanced Processing GmbH,
Mainz

Michael Martin
KLS Martin GmbH + Co. KG, Umkirch

Dr. Wolfgang Neuberger
biolitec AG, Bonn

Alexander H. J. Neumann
SORIN GROUP Deutschland GmbH,
München

Dipl. Ing. Tino Petsch
3D-Micromac AG, Chemnitz

Dr. Clemens Scholz
W.O.M. World of Medicine AG, Berlin

Prof. Dr. Ing. Paul Uwe Thamsen
TU Berlin, Berlin

Wolfgang Wunderl
Dornier MedTech Systems GmbH,
Weßling

*Prof. Berlien, Ev. Elisabeth Klinik, (**links**) und Dr. Scholz, W.O.M. (**rechts**).*

Laufende öffentlich finanzierte Projekte

Projekt-Akronym	Thema	Laufzeit bis	Zuwendungsgeber Programm Projektträger
LafA	Entwicklung optischer Detektionsverfahren für die Bindung eines Peptids an das gewünschte Zielprotein ohne Fluoreszenzlabel, um Geräte für das molekulare Screening und potentielle Diagnostika zu entwickeln	30.09.2012	BMWi INNO-KOM-Ost VF EuroNorm
3DMuND	3D Mikro- und Nanostrukturierung von Dielektrika	31.12.2012	BMWi INNO-KOM-Ost IZ Euronorm
Dünne Schichten	Untersuchungen zum selektiven Laserabtrag dünner Funktionsschichten für die Photovoltaik mit einem projektbegleitenden Industriekonsortium aus Laser-, Laseranlagen- und Photovoltaikherstellern	31.12.2012	BMWi IGF AiF
ProTrep	Entwicklung von steuerbaren und programmierbaren Trepaniersystemen zur Präzisionsbearbeitung	31.05.2013	BMWi INNO-KOM-Ost MF EuroNorm
LaDiff	Kooperationsprojekt – Forschung und Entwicklung der Laserbearbeitung von neuen Diffusoren für medizinische Anwendungen	31.07.2013	BMWi ZiM-KF AiF
OPTOPROBE	Entwicklung eines fluoreszenzoptischen Auslesesystems für die Bestimmung der Bindungskinetik von Peptidbibliotheken in Kapillarplatten und auf Objektträgern	31.07.2013	BMBF Biophotonik VDI-TZ
RaDiag	Einsatz der Ramanspektroskopie zur Tumordiagnostik in der Gynäkologie und Dermatologie	30.09.2013	Berlin + EFRE Pro FIT IBB
micro-dots	Untersuchungen zur Einbringung von spannungsarmen Markierungen (Streuzentren)	31.12.2013	BMWi IGF AiF
SenTiss	Mobile optische Messgeräte zur Charakterisierung von Blut und biologischen Geweben	31.12.2013	Berlin + EFRE Pro FIT IBB
Biofeedback	Messung von Karotinoiden in der Haut zur Prävention von Krankheiten und zur Verbesserung des Gesundheitsverhaltens der Bevölkerung	Vorauss. 01.2013 – 12.2015	UA Charité, Smart Pac, Opsolution
Optimo-Fleisch	Optische Erfassung von Messgrößen zur Fleischqualität an Rindfleischprodukten	30.04.2015	BMELV Innovationsförderung BLE
ZLAM	Zwei-Laser-Methode zur gezielten Anregung und Materialbearbeitung, zum Schneiden, Bohren, Strukturieren und der Innenbearbeitung von transparenten Werkstoffen	31.12.2014	BMWi INNO-KOM-Ost VF Euronorm

Kooperationspartner und Netzwerke

Projektbezogene aktuelle Kooperationen

Aufgrund ihrer Struktur und ihres Zweckes kooperiert die LMTB dauerhaft mit ihren Gesellschaftern, Arbeitsgruppen aus wissenschaftlichen Einrichtungen und anderen Unternehmen.

Die meisten Förderprojekte sind entweder Verbünde mit wissenschaftlichen Einrichtungen und Firmen als Partner oder es bestehen eine Vielzahl proprietärer Entwicklungsprojekte mit Unternehmen.

Im Bereich Laser-Präzisionsbearbeitung, einschließlich des medizinischen Einsatzes von Diodenlasern und der Entwicklung laseroptischer Komponenten, bestehen enge Kooperationen mit führenden Herstellern von Lasersystemen und Unternehmen aus dem Maschinenbau sowie mit Endkunden. Untersuchungen zum selektiven Laserabtrag dünner Funktionsschichten für die Photovoltaik finden in enger Kooperation mit einem Industriekonsortium aus Laser- und Bearbeitungsgeräteherstellern sowie potentiellen Anwendern der Dünnschicht-Photovoltaik statt.
In der Medizintechnik findet eine Zusammenarbeit über Blutsensorik und optische Screening-Systeme zur Entwicklung peptidischer Diagnostika statt.

In einer Umfrage der Technologiestiftung Berlin im Jahr 2010 über die Vernetzung der regionalen Forschungsinstitute und Laserfirmen wurde die LMTB weit überdurchschnittlich häufig als gewünschter Kooperationspartner genannt. Sie steht im Ranking an siebter Stelle von insgesamt 64 Instituten und Firmen mit zumeist vielfach höheren Mitarbeiterzahlen – ein Beleg für die hohe Effektivität der LMTB.

Netzwerke

Die LMTB engagiert sich u.a. in folgenden Netzwerken und Vereinen:

- Deutsche Gesellschaft für Lasermedizin e.V. (**DGLM**)
- Fachverband Biomedizinische Technik e.V. (**FBMT**)
- Society of Photo-optical Instrumentation Engineers (**SPIE**)
- Optical Society of America (**OSA**)
- Institute of Electrical and Electronics Engineers (**IEEE**)
- Optec Berlin-Brandenburg (**OptecBB**)
- Verband innovativer Unternehmen e.V. (**VIU**)
- Technologiestiftung Berlin (**TSB**)
- Forschungsvereinigung Feinmechanik, Optik und Medizintechnik e.V., Berlin (**FOM**)

Berliner Kooperationspartner

Charité–Universitätsmedizin Berlin • Institut für Radiologie • Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie • Klinik für Gynäkologie • Klinik für Audiologie und Phoniatrie	Evangelische Elisabeth Klinik, Abt. für Lasermedizin
Technische Universität Berlin (**TU**) • Institut für Optik und Atomare Physik • Innovationszentrum für Gesundheit und Ernährung (**IGE**)	Beuth Hochschule für Technik Berlin
Max-Born-Institut für Nichtlineare Optik und Kurzzeitspektroskopie (**MBI**)	Ferdinand-Braun-Institut, Leibniz-Institut für Höchstfrequenztechnik (**FBH**)
Bundesanstalt für Materialforschung (**BAM**)	Physikalisch-Technische Bundesanstalt (**PTB**) • Medizinphysik und metrologische Informationstechnik • Fachbereich Biomedizinische Optik
Fraunhofer Institute • Zuverlässigkeit und Mikrointegration (**IZM**) • Heinrich-Hertz-Institut (**HHI**)	

Ansprechpartner und Lageplan

Geschäftsführung:

Prof. Hans Joachim Eichler *Geschäftsführung*	Tel.: 030 / 84 49 23 - 25	h.eichler@LMTB.de
Kirsten Guthmann-Scholz *Prokuristin*	Tel.: 030 / 84 49 23 - 28	k.guthmann-scholz@LMTB.de

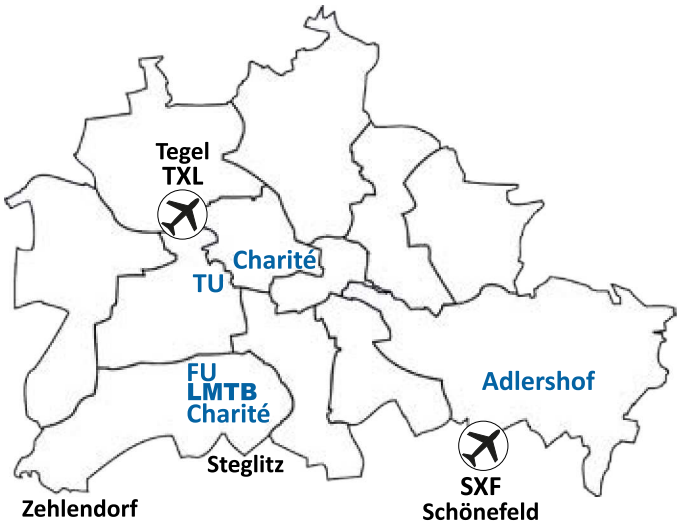
Leitende Mitarbeiter / Projektmanager:

Dr. David Ashkenasi *Angewandte Lasertechnik*	Tel.: 030 / 84 49 23 - 77	d.ashkenasi@LMTB.de
Dr. Jürgen Helfmann *Spektroskopie/Medizintechnik*	Tel.: 030 / 84 49 23 - 32	j.helfmann@LMTB.de
Dr. Uwe Netz *Blutsensorik/Bildgebung*	Tel.: 030 / 84 49 23 - 46	u.netz@LMTB.de

Sekretariat

Gabriele Beckmann	Tel.: 030 / 84 49 23 - 24 Fax: - 99	g.beckmann@LMTB.de

Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin
Fabeckstraße 60-62, 14195 Berlin



www.LMTB.de

ISBN 978-3-86624-564-8

9 783866 245648

(D) 29,95 EUR