

Anwendung von MHz-fs-Lasern
in der Ophthalmologie
und Erarbeitung eines Therapiekonzeptes
für die laserassistierte Behandlung
der Alterssichtigkeit

Von der Fakultät für Mathematik und Physik
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Phys. Tammo Ripken
geboren am 16.03.1974 in Hannover

2007

Referent: Prof. Dr. Holger Lubatschowski

Korreferent: Prof. Dr. Uwe Morgner

Tag der Promotion: 18.07.2007

Zusammenfassung

Femtosekundenlaser stehen an der Schwelle vom Forschungssystem für einzelne Anwendungen zu einem wichtigen Werkzeug in der Materialbearbeitung und vor allem Medizin. Durch die extrem kurzen Pulse kann über nichtlineare Absorption im Innern von Material ein Trenneffekt erzielt werden. Dabei wird das umgebende Material sehr wenig bis gar nicht belastet. Für diesen so genannten laserinduzierten optischen Durchbruch ist eine gewisse, materialspezifische Spitzenintensität notwendig. Eine Herausforderung zum weitreichenden Einsatz von Ultrakurzpulslaser ist es daher, Laser mit hohen Pulswiederholraten bei gleichzeitig hoher Pulsspitzenleistung zu bauen.

Insbesondere im medizinischen Bereich der Ophthalmologie sind die Herausforderungen noch weiterführend. Es muss sowohl eine hohe Geschwindigkeit der Behandlung erzielt werden, als auch durch niedrige Pulsenergien die ungewollten Nebeneffekte wie Kavitationsblasen, Stoßwellen, Zugwellen und Temperaturerhöhung unterdrückt werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Anwendung der refraktiven Hornhautchirurgie die Möglichkeiten aufzuzeigen, hier nicht wie bisher einen fs-Laser mit Repetitionsraten im Kilohertzbereich mit Pulsenergien von einem Mikrojoule einzusetzen, sondern einen reinen fs-Oszillator mit Megahertz Pulsfolgefrequenzen und lediglich Nanojoule Pulsenergien zu verwenden. Die Vorteile bei Verwendung eines solchen Systems sind die Robustheit, die schnellere und schonendere Behandlung sowie nicht zuletzt die geringeren Kosten für die Laserquelle.

Da mit der Erhöhung der Repetitionsrate bei gleichbleibender mittlerer Leistung eine Verringerung der Pulsenergie einhergeht, wurde im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, dass durch eine Erhöhung der numerischen Apertur der fokussierenden Optik, die Fokusgröße soweit verringert werden kann, dass optische Durchbrüche bereits mit wenigen 10 nJ möglich sind.

Es wurde die als Ursache für den zerreißen Effekt des Ultrakurzpulslasers in flüssigen Medien wie z.B. Wasser sowie wasserhaltigem Gewebe geltende Kavitationsblase in Abhängigkeit der numerischen Apertur der fokussierenden Optik in Dynamik und Gestalt untersucht. Dabei wurde bei hohen numerischen Aperturen erstmalig eine deutlich reduzierte Kavitationsblasengröße und ein schnellerer Zyklus nachgewiesen; jedoch konnte auch gezeigt werden, dass ein optischer Durchbruch ohne entstehende Kavitationsblase bei Pulsenergien größer 10 nJ nicht möglich ist.

Weiterhin konnte erstmalig gezeigt werden, dass die Repetitionsrate und der damit einhergehende Effekt der Akkumulation von Energie am Orte des Laserfokus derart auf die Schwelle für einen laserinduzierten optischen Durchbruch Einfluss hat, dass diese mit ansteigender Repetitionsrate sinkt. So konnte in der Modellschubstanz PMMA für Laserpulse von etwa 100 fs Pulsdauer ein Abfall der benötigten Schwellenergie von 80 nJ auf 10 nJ bei gleichzeitiger Erhöhung der Pulsfolgefrequenz von 1 Hz auf 2 MHz gemessen werden. Zusätzlich zeigt der Einfluss des räumlichen Überlapps zum Einen deutlich erhöhte Durchbruchsschwellen bei geringerem Überlapp (70 nJ anstatt 125 nJ bei 5 kHz für einen Überlapp von 20 Pulsen zu einem Überlapp von 2 Pulsen), sowie zum Anderen die Abnahme dieses Effekts bei niedrigen Repetitionsraten.

Die grundsätzliche Anwendbarkeit von Nanojoule-Laserpulsen mit hohen Repetitionsra-

ten im Bereich der Ophthalmologie konnte durch Schnitte in der Cornea bewiesen werden. So ist es möglich über ein verändertes Bearbeitungskonzept die hohen Pulsfolgefrequenzen einzusetzen und mögliche Behandlungszeiten gegenüber bisherigen Systemen (zum Beispiel zur Flaperzeugung in der fs-LASIK) zu reduzieren und unerwünschte Nebeneffekte zu minimieren.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit das Potenzial des Ultrakurzpulslasers in der Behandlung der Altersweitsichtigkeit (*Presbyopie*) eruiert. Dabei konnten erstmals Schnitte sowohl ex-vivo als auch in-vivo in Schweine- und Kaninchenlinsen durchgeführt werden. Diese Schnitte wurden in Form von Gleitebenen angelegt, deren erreichbare Präzision so hoch ist, dass optische Beeinträchtigungen nicht nachgewiesen werden konnten. In ersten Tierversuchsstudien konnte keine schädliche Kataraktbildung durch den laserinduzierten optischen Durchbruch innerhalb der Linse nach 3 Monaten festgestellt werden. Nach Einbringen verschiedener Schnittgeometrien wurde im Hinblick auf einen therapeutischen Erfolg die Verformbarkeit der Linsen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Linsen mit Schnitten eine bis zu 20 % höhere Verformbarkeit aufwiesen.

Die gewonnenen Erkenntnisse haben in der refraktiven Hornhautchirurgie bereits Anwendung in erprobten Methoden bekommen. Darüber hinaus ist das Potenzial für einen neuen Ansatz der Presbyopiebehandlung klar erkennbar.

Schlagwörter: Femtosekundenlaser, Ultrakurzpulslaser, MHz-Repetitionsraten, Nanjoule, Photodisruption, fs-LASIK, Presbyopie

Abstract

Femtosecond laser are going to find their way from the laboratory to the customer and being an important tool in processing and medical laser applications. Due to the shortness of the pulses cutting inside the bulk of materials can be obtained with help of nonlinear absorption. Thereby the surrounding tissue will not be affected. For this so called laser-induced optical breakdown a certain material-specific peak-power is necessary. The main problem now is to get lasers with a high repetition-rate and high peak-power.

In the medical field of ophthalmology there are extensive challenges. Beside a high procedure and surgery speed respectively, very low pulse energies are desired to avoid unwanted side-effects like cavitation bubbles, shock waves and thermal effects.

One aim of this thesis is to show the possibility to use high-repetition fs-laser-oscillators with nanojoule pulse energies instead of microjoule pulse energies in the kilohertz repetition-rate regime in ophthalmology. Advantages will be the robustness of such a system, the lower costs, but first and foremost the speed of a surgery and the gentle and minimal-invasive treatment.

With a constant average laser power, the pulse energy will decrease, while the repetition-rate is increased. Therefore it is shown that optical breakdowns in ocular tissue and water can take place with just 10 nJ pulse energy if the laser is focussed with high numerical apertures.

Cavitation bubbles needed to obtain a disrupting effect were measured in dependence of the numerical aperture. A drastically reduced bubble size and a shorter and faster generating and collapsing cycle are the consequence for stronger focussing. Nevertheless, a cutting-effect without cavitation bubble for pulse-energies of more then 10 nJ was not observed.

Beyond this it was shown, that accumulative effects are decreasing the threshold for an optical breakdown for increased repetition-rate. Thus, the threshold in PMMA-samples was decreased form over 80 nJ for some Hertz to 10 nJ or less for 2 MHz repetition-rate. Additionally a dependency of the spatial overlap of adjacent pulses was measured. The threshold energy increases from 70 nJ for an overlap ration of 20 to 125 nJ for an overlap of 2 pulses for 5 kHz repetition-rate. This effect decreases for lower repetition-rates.

The fundamental applicability of nanojoule fs-laser pulses with high repetition-rates in ophthalmology was demonstrated with cuts inside corneal tissue. Now with a new scanning-concept it is possible to apply these many pulses to the tissue and for e.g. in fs-LASIK to reduce unwanted side-effects and procedure-time compared with other market-dominating systems.

Above all the potential of ultrashortpuls lasers for a treatment of the age-related loss of accommodation ability (presbyopia) is evaluated. Cuts inside the crystalline lens were performed for the first time in pig and rabbit eyes ex-vivo and in-vivo as well. These cuts generate gliding planes in a certain pattern to increase the flexibility of the lens. In first animal studies no cataract formation appeared and ex-vivo an increase in accommodative power of up to 20 % was achieved.

All these results can lead to clinical application in refractive surgery very soon. Fur-

thermore the potential of femtosecond laser photodisruption for a possible treatment of presbyopia can clearly be deduced.

Key words: ultrashortpulse laser, femtosecond laser, MHz repetition-rate, nanojoule, photodisruption, presbyopia, fs-LASIK

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ultrakurzpulslaser in der Medizin	2
1.2	Voraussetzungen an die Laserquelle für medizinische Einsätze	6
1.3	Anwendungsbeispiel Presbyopiebehandlung	9
2	Untersuchungen zur Bearbeitung transparenter Medien im nJ-Bereich	11
2.1	Fokussierung mit hoher numerischer Apertur	15
2.1.1	Schwellwertbestimmung durch Kavitationsblasen und Plasmaleuchten	15
2.1.2	Kavitationsblasendynamik	21
2.2	Einfluss des räumlichen Pulsüberlapps	28
2.3	Einfluss der Pulsfolgefrequenz	33
3	Anwendung von fs-Lasern mit hohen Repetitionsraten	41
3.1	Erzeugung eines cornealen Flaps mit Nanojoule Pulsenergien	41
3.2	Hochrepetierendes Lasersystem und Aufbau	43
3.3	Schnitterzeugung in Cornea mit Megahertz Pulsfolgefrequenz	47
4	Einführung in die Möglichkeiten der Presbyopiebehandlung	51
4.1	Optisches System: Auge	51
4.2	Akkommodation	56
4.3	Presbyopie	60
4.3.1	Die Rolle des Ziliarmuskels	60
4.3.2	Die Rolle der Linse	62
4.4	Hypothesen über die Ursache der Presbyopie	65
4.5	Behandlungsvorschläge der Presbyopie	68
5	Experimentelle Methoden zur Presbyopiebehandlung mit ultrakurzen Laserpulsen	71
5.1	Strahlführung und Applikationseinheit	71
5.2	Erzeugung von Gleitebenen in der Linse	77
5.2.1	Schnittgeometrien	77

5.3	Optimierung der Schnittqualität	81
5.4	Experimente zur Verformbarkeit von Linsen ex-vivo	96
5.4.1	Aufbau und Durchführung der Verformbarkeitsuntersuchungen . .	96
5.4.2	Verformbarkeitsmessungen im direkten Vergleich	98
5.4.3	Statistische Untersuchung der Verformbarkeit	102
5.5	In vivo Schnitte	105
6	Diskussion und Ausblick	109
	Literaturverzeichnis	116
	Anhang	
A	Aktuelle Methoden der Presbyopiebehandlung	131
B	Herstellung von Polyacrylamid	135
C	Anfertigung der histologischen Schnitte	137
D	Liste der Veröffentlichungen	139
E	Lebenslauf	142

1 Einleitung

Operationen im Auge wurden schon vor der Realisierung des Lasers durch Maiman [Mai 60] 1960 von Meyer-Schwickerath mit Hilfe von fokussiertem Sonnenlicht durchgeführt [Mey 49]. Den Brennpunkt lokalisierte er auf die Netzhaut eines Patienten mit Makuladegeneration mit drohender Netzhautablösung. Abbildung 1.1 zeigt den Augenhintergrund. Zu erkennen sind zum einen die sich vom blinden Fleck vernetzenden Blutgefäße, sowie die durch das Licht erzeugten dunklen Flecken mit hellen Rändern. In diesen Bereichen ist die Netzhaut koaguliert. Ein weiteres Wuchern der Blutgefäße, oder Ablösen der Netzhaut kann so verhindert werden. Um im Weiteren vom Wetter unabhängig

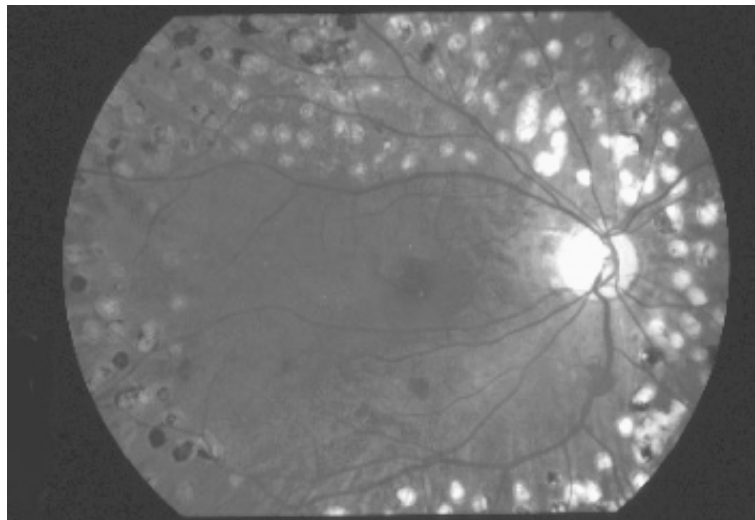


Abbildung 1.1: Fluoreszenz-Fotografie der Netzhaut eines Patienten mit Retinopathie nach einer Laserbehandlung

zu sein, fokussierte Meyer-Schwickerath nicht mehr das Sonnenlicht, sondern wick auf andere intensive Lichtquellen wie Xenon-Bogenlampen aus.

Die Verwendung des Lasers für diese Anwendung war auf Grund der hohen Intensitäten und der wesentlich verbesserten Fokussierbarkeit nur ein logischer Schritt. Dieser Einsatz wurde erstmals von Campbell und Zweng 1963 beschrieben [Cam 63]. Durch die Entwicklung verschiedener Laser mit unterschiedlichen Leistungen, Wellenlängen und Pulsdauern, konnte in vielen Operationen der Laser als geeignete Lichtquelle eingesetzt werden.

1.1 Ultrakurzpulslaser in der Medizin

Die erste Anwendung von kurzen (Nanosekunden-)Pulsen im Bereich der Augenheilkunde (*Ophthalmologie*) erfolgte durch Aron-Rosa zur so genannten Nachstarbehandlung (*Laserkapsulotomie*) [Aro 80]. Dabei konnte ein gütegeschalteter Nd:YAG Laser die nach einer *Katarakt*-Operation (Grauer Star) bisweilen durch Einwachsen von verbliebenen Epithelzellen vorkommene Eintrübung der hinteren Linsenkapsel auflösen. Dafür werden die Laserpulse auf die Trübung fokussiert und das Gewebe mittels Photodisruption zerstört und der Linsensack zerrissen. Der Patient kann nahezu instantan wieder klar sehen.

Die Photodisruption ist dabei der vorherrschende Wechselwirkungsmechanismus von kurzen und ultrakurzen Laserpulsen mit Gewebe. Diese findet statt, wenn Licht auf Intensitäten in der Größenordnung von 10^{11} bis 10^{12} W/cm^2 fokussiert wird. Bei solch hohen Intensitäten kommt es zu nichtlinearer Absorption und nahezu jede Art von Materie wird aufgrund von Multiphotonenabsorption schlagartig ionisiert (Plasmagenerierung) [Vog 97, Vog 98]. Dieser Vorgang kann selbst in transparentem Material (Wasser, Hornhaut, Linse, Kunststoffen etc.) stattfinden; man bezeichnet ihn dann als *optischen Durchbruch* [Fen 97, Noa 98, Vog 00].

Das laserinduzierte Plasma heizt sich während seiner Entstehung extrem auf und gibt die Energie innerhalb einiger Pikosekunden an die Atome und Ionen ab. Folglich wird das Durchbruchsvolumen ebenfalls so stark erhitzt, dass sich eine Stoßfront entwickelt und, falls der Vorgang in einem flüssigen Medium stattfindet, eine Kavitationsblase sich ausbildet.

Die Nichtlinearität eröffnet der Femtosekunden-Photodisruption die Möglichkeit, nicht nur an einer Oberfläche, sondern in transparenten Materialien auch im Probenvolumen sehr präzise Manipulationen, z.B. Schnitte durchführen zu können. Dabei werden einzelne

Tabelle 1.1: Typische Parameter der Photodisruption im Gewebe für verschiedene Laserpulsdauern (aus [Hei 02, Hop 93, Loe 94, Nie 93, Noa 98, Vog 93, Vog 96, Vog 98])

Parameter	ns-Regime	ps-Regime	fs-Regime
Schwellintensität [10^{11} W/cm^2]	0,05	0,5..1	5..10
Fluenz [J/cm^2]	10..100	2..10	1..3
Kavitationsblasenradius [μm]	700..2500	70..140	< 80
max. Druckamplituden in 1 mm Abstand vom Fokus [hPa]	100..500	10..100	< 4
thermische Schädigungszone	< 1 μm	< 1 μm	< 200 nm

optische Durchbrüche unmittelbar nebeneinander platziert und somit ein linienartiger Schnitt erzeugt. Kombiniert man optische Durchbrüche in Ebenen oder Flächen, können im Material zwei- und dreidimensionale Strukturen erzeugt, also beliebige Strukturen geschnitten werden.

Der Einsatz von kurzen und ultrakurzen Pulsen zeigt dabei zwei besondere Eigenschaften des Prozesses der Disruption. Zum einen kann er in transparentem Material stattfinden; zum anderen können auch die mechanischen Nebenwirkungen wie Kavitationsblasen und Schockwellen in verschiedenen medizinischen Disziplinen durchaus gewollte therapeutische Wirkungen haben.

Ein Beispiel hierfür ist der Einsatz in der *Lithotripsie* (Zertrümmerung von Gallen-, Blasen- oder Nierensteinen). Dabei wird gezielt die Ausbreitung der Schockwelle im Anschluss an einen optischen Durchbruch genutzt, um Steine zu zertrümmern [Sch 85]. Dabei muss jedoch beachtet werden, wie die Nebenwirkungen des optischen Durchbruchs mit der Pulsdauer skalieren. Tabelle 1.1 gibt die wichtigsten Parameter in Abhängigkeit der Größenordnung der Laserpulsdauer wieder.

Es sind insbesondere die Druckamplituden und die Größen der Kavitationsblasen für längere Pulse teilweise um mehr als zwei Größenordnungen über den Werten bei Verwendung von fs-Pulsen. Für eine Anwendung wie die Lithotripsie eignen sich daher auch gütegeschaltete Nd:YAG-Laser am besten.

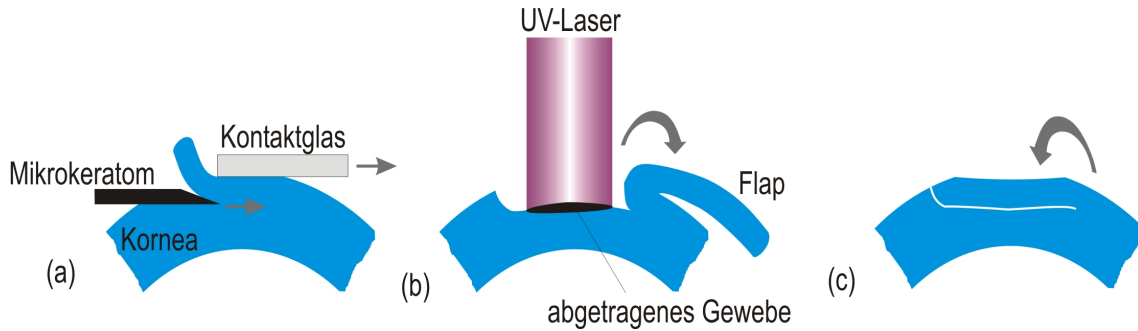


Abbildung 1.2: Prinzip der LASIK

Neben Anwendungen, in denen z.B. die Effekte starker Stockwellen oder Kavitationsblasen für therapeutische Zwecke erwünscht sind, wird zumeist eine Minimierung dieser Nebeneffekte des laserinduzierten optischen Durchbruchs angestrebt. Es soll dann lediglich die mikrometerfeine Schneidwirkung der Photodisruption ausgenutzt und somit minimal-invasiv und äußerst schonend gearbeitet werden. Das klassische Beispiel hierfür ist die fs-LASIK (*Femtosekunden-Laser in situ Keratomileusis*) [Hei 02, Liu 97]. Dieser zu Grunde liegt die *LASIK*, die eine der häufigsten Augenoperationen weltweit ist. Sie dient der Korrektur der Fehlsichtigkeit eines kurz- oder weitsichtigen Auges [Pal 90]. Dabei wird die Brechkraft des Auges angepasst, in dem die Hornhaut in Dicke und vor allem Krümmung durch Ablation mit einem Excimer-Laser so verändert wird, dass das Auge anschließend *emmetrop* (richtig sichtig) ist. Bei der LASIK wird dafür mit einem Mikrokeratom (mechanisches Messer) ein dünner Hornhautlappen, der so genannte Flap, geschnitten und zur Seite geklappt (Abbildung 1.2(a)). Der Abtrag mittels Photoablation mit einem Excimerlaser erfolgt dann im Innern der Hornhaut, im Stroma (siehe Abbildung 1.2(b)). Abschließend wird der Flap repositioniert und hält aufgrund von Adhäsion (1.2(c)). Komplikationen können bei dieser Operation jedoch durch die Verwendung des Mikrokeratoms auftreten. Es können Beschädigungen des Flaps oder sogar das komplette Abtrennen vorkommen. Ein einfaches Zurückklappen und der nahtfreie Halt aufgrund der Adhäsion sind dann nicht gewährleistet [Kno 99, Pet 99].

Bei der Weiterentwicklung, die sogenannte *full-fs-LASIK*, vorgeschlagen durch Juhasz und Kurtz, wird auf die Verwendung des Mikrokeratoms verzichtet und der Schnitt mittels eines Ultrakurzpulslasers im infraroten Wellenlängenbereich geführt [Liu 97, Kur 98].

Abbildung 1.3 verdeutlicht diesen Vorgang.

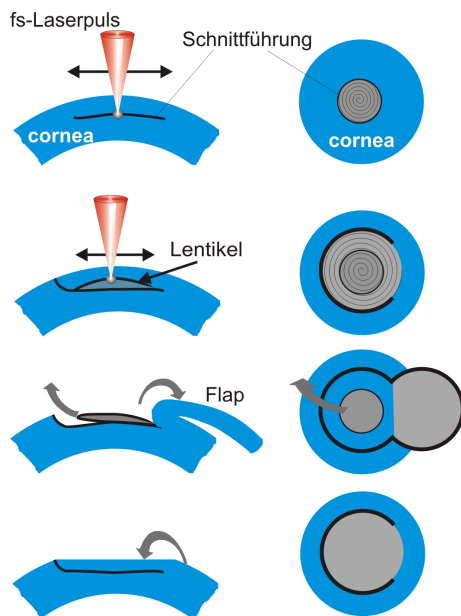


Abbildung 1.3: Prinzip der full-flap-LASIK

Zuerst wird im Innern der Hornhaut ein so genanntes Lentikel erzeugt. Dieses kann man sich vorstellen als das Negativ einer Kontaktlinse. Dieses Lentikel ist in Form und Dicke das Äquivalent des Abtrags bei der LASIK, der durch den Excimerlaser erzeugt wird (Abbildung 1.3 1. und 2. Zeile). Anschließend wird ein Schnitt so bis an die Oberfläche der Hornhaut geführt, dass ein Flap entsteht (1.3 2. Zeile). Der Operator kann diesen dann öffnen und das Lentikel entnehmen (1.3 3. Zeile). Anschließend wird der Flap wie bei der LASIK lediglich geschlossen und haftet durch Adhäsion an, bis die Epithelschicht wieder verwachsen ist (1.3 4. Zeile) [Mam 02].

Klinische Anwendung findet mittlerweile ein System, bei dem nicht der gesamte Eingriff mit einem fs-Laser durchgeführt wird, sondern lediglich das Mikrokeratom durch einen solchen ersetzt wird (*fs-LASIK*). Der die Hornhaut öffnende Schnitt wird mittels einzelner optischer Durchbrüche in definierter Tiefe erzeugt, die Krümmungskorrektur der Hornhaut erfolgt nach wie vor durch einen Excimerlaser [Int 04].

Weitere Anwendungen ultrakurzer Pulse in der Medizin sind Gegenstand von Forschungen im Bereich der Neurochirurgie [Loe 94, Göt 03], der Zahnheilkunde [Nie 95, Ser 03], sowie in jüngerer Zeit auch in der Zellbiologie. Dabei zeigte König, wie durch starke Fokussierung mittels Mikroskopobjektiven Schnitte selbst in Chromosomen möglich sind [Kön 01]. Abbildung 1.4 zeigt zwei Schnitte durch das menschliche Chromosom 1. Dabei wurden die Schnitte mit 800 nm Wellenlänge, 170 fs Pulsdauer und 80 MHz Repetitionsrate erzeugt, fokussiert mit Hilfe eines Mikroskopobjektivs mit einer numerischen Apertur (NA) von 1,3. Der Querschnitt verdeutlicht die Schnittbreite unterhalb des Beugungslimits.

Auch können Zellmembranen eröffnet werden und so Proteine eingeschleust werden, ohne dass die Zelle Schaden dabei nimmt [Kön 04a].

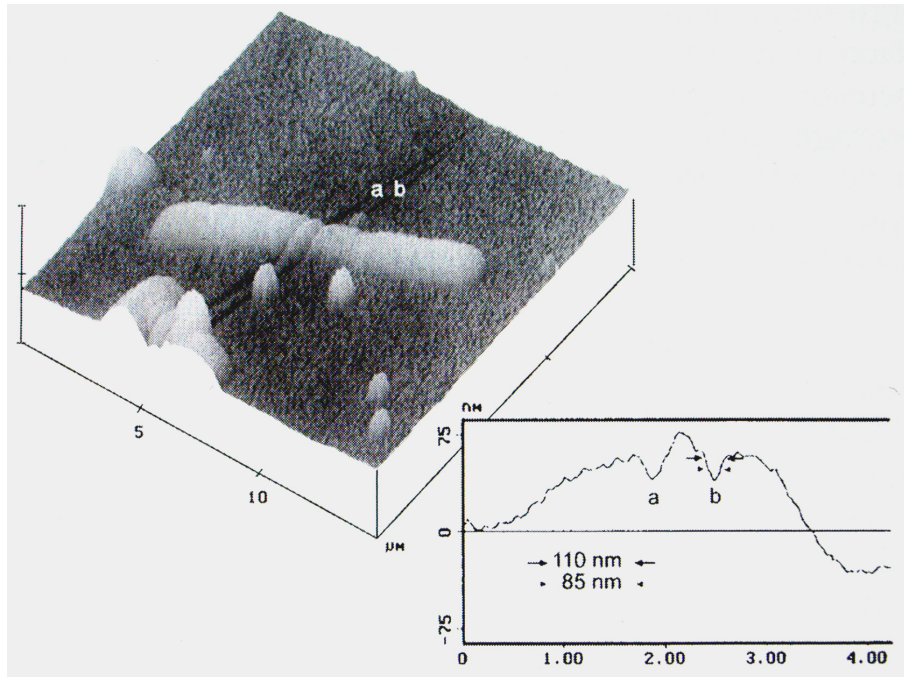


Abbildung 1.4: Rasterkraft-mikroskopische Aufnahme eines Chromosoms, durchschnitten von ultrakurzen Laserpulsen (aus [Kön 01])

Mit dem gleichen System konnte König zeigen, dass die Erzeugung eines cornealen Lappens möglich ist [Kön 04b]. Allerdings war das bearbeitete Areal mit 1,2 mm Kantenlänge sehr klein.

Ein weiteres Einsatzgebiet in der Ophthalmologie ist die Behandlung der Augenlinse zu Zwecken der *Presbyopie*-Behandlung (Altersweitsichtigkeit). Erste Arbeiten hierzu wurden von Krueger mit einem Nanosekunden Nd:YAG Laser durchgeführt [Kru 01]. Dabei soll der Sklerotisierung (Verhärtung) der Linse im Alter entgegengewirkt werden, indem Schnitte im Innern der Linse ihre Elastizität erhöhen.

1.2 Voraussetzungen an die Laserquelle für medizinische Einsätze

Die Mehrzahl der oben angesprochenen Verfahren benötigt zur Pulserzeugung ein Oszillator-Verstärker-System. Dabei wird der ultrakurze Laserpuls in einem Oszillator mittels Modenkopplung generiert. Typischerweise werden dabei Repetitionsraten ν von einigen

Megahertz erreicht, je nach dem wie lang der verwendete Resonator ist. Dabei gilt: $\nu = c/2L$ mit c der Lichtgeschwindigkeit und L der Resonatorlänge. Über die mittlere Leistung des Oszillators ergeben sich Pulsenergien im Pikojoule- und unterem Nanojoule-Bereich. Diese Energien führen bei herkömmlicher Fokussierung ($NA < 0,3$) zu Energiedichten, die unterhalb der Schwelle zum optischen Durchbruch liegen (siehe Abschnitt 2). Folglich müssen die Pulse mit einem Verstärkersystem zumeist nach dem Prinzip der *chirped pulse amplification (CPA)* nachverstärkt werden [Mou 97]. Der Puls wird dazu durch Dispersion zeitlich gestreckt, dann über einen laseraktiven Kristall und einen Pump-laser verstärkt und anschließend zeitlich wieder gestaucht. Diese Anordnung benötigt eine Vielzahl optischer Komponenten, unter anderem Gitter, zumeist einen schnellen optischen Schalter und nicht zuletzt den Pump-laser. All das macht diese Systeme aufwendig, kostenintensiv und störanfällig. Zudem ist die Repetitionsrate eines CPA-Systems aufgrund des optischen Schalters auf einige zehn Kilohertz beschränkt. Die meisten Pulse des Oszillators gehen „verloren“. Diese Einschränkung macht viele Anwendungen relativ langsam und verhindert durch Behandlungszeiten von zum Beispiel mehreren Minuten bei der fs-LASIK beinahe den klinischen Einsatz, beziehungsweise behindert ihn zumindest stark.

Auf der anderen Seite besitzen die Oszillatoren, mit denen unter anderem die Schnitte von König et al. durchgeführt wurden, zwar hohe Pulsfolgefrequenzen, allerdings sind die Pulsenergien so schwach, dass mit hohen bis sehr hohen numerischen Aperturen über 0,8 fokussiert werden muss. Diese starke Fokussierung schränkt das Bearbeitungsfeld deutlich ein und lässt Anwendungen nur im Submillimeterbereich als sinnvoll und praktikabel erscheinen. Darüber hinaus ist der Arbeitsabstand bei solch hohen numerischen Aperturen sehr klein und liegt gewöhnlich unter 200 Mikrometer. Vorteile der niedrigen Pulsenergien und der starken Fokussierung sind aber die deutlich kleineren Zonen des optischen Durchbruchs und die reduzierten mechanischen und thermischen Nebeneffekte.

Grundsätzlich kann im Bereich der Ophthalmologie zwischen drei verwendeten Systemen unterschieden werden. Zum einen ein kommerzielles System der Firma INTRALASE [Int 04] (Irvine, USA), zum anderen die Systeme, wie sie zum Beispiel von Heisterkamp [Hei 02] und König [Kön 04b] verwendet werden. Ein Vergleich der drei Systeme soll Vor- und Nachteile deutlich herausstellen.

Bei Verwendung eines Oszillators mit 80 MHz wie König ihn benutzt, liegt die maximale mittlere Leistung bei knapp einem Watt. Die Pulsdauer der applizierten Pulse beträgt 200 fs und es findet eine Fokussierung mit einer NA von 1,3 statt. Appliziert wurden deutlich über 90 mW also wenig mehr als 1 nJ pro Puls. Die Schnitte wurden aus Quadraten mit 320 μm Seitenlänge produziert und dauerten jeweils 2 Sekunden [Kön 02, Kön 04b]. Für einen Flap von 9 mm Durchmesser müsste folglich eine Energie von 124 J appliziert werden in einer Zeit von deutlich über 20 Minuten.

Die Firma INTRALASE appliziert mit 15 kHz fs-Pulse von 600 bis 800 fs Dauer mit einer Pulsenergie von 1,3 bis 1,7 μJ bei 1053 nm Wellenlänge. Dabei wird eine Fokussieroptik verwendet, die zu einer Fokusgröße von etwa 3 μm führt. Die Erzeugung eines Hornhautlappens von 9 mm Durchmesser in 90 μm Tiefe dauert etwa 1 Minute. Somit wird eine Gesamtenergie von 1,17 J eingebracht.

5 kHz bei 125 fs Pulsdauer verwendet Heisterkamp [Hei 02]. Dabei werden 4 mW mittlere Leistung appliziert, was einer Pulsenergie von 0,8 μJ entspricht. Die Größe einer Durchbruchregion liegt bei etwa 5 μm . Damit ergibt sich eine Gesamtenergie von 2,0 J, die innerhalb von gut 8 Minuten eingebracht wird.

Insgesamt zeigt sich, dass das Intralase-System sehr schnell und effizient ist, aber die Pulsenergien hoch sind. Die feinsten Schnitte sind sicherlich beim Schneiden mittels eines Oszillators mit Pulsenergien im Nanojoule-Bereich zu erwarten. Allerdings sind hier die Puls zu Puls Wechselwirkungen weitgehend unbekannt. Die extrem geringen Schädigungen bei Schnitten von Heisterkamp sind belegt worden, allerdings ist die Bearbeitungszeit für eine medizinische Anwendung zu lang.

Ein grundlegender Vorteil fs-Oszillatorsysteme verwenden zu können, liegt aber auch im Bereich der Wirtschaftlichkeit. Ein reines Oszillatorsystem hat gegenüber einem Verstärkersystem diverse Vorteile. Zum einen ist es wesentlich kleiner, was gerade bei der Integration in spätere medizinische Geräte von nachhaltiger Bedeutung ist. Weiterhin ist eine aufwendige Kühlung häufig unnötig und auch die Leistungsaufnahme ist aufgrund eines fehlenden Verstärkungslasers wesentlich geringer. Die Systeme sind wartungsarm bis wartungsfrei und haben oftmals höhere Lebensdauern. In naher Zukunft kann erwartet werden, dass rein Faser-basierte fs-Oszillatoren die gewünschten Leistungen erbringen. Diese Systeme sind nochmal wesentlich kompakter und oftmals aufgrund der Verwendung

von Telekommunikationslaserdioden extrem langlebig und nahezu wartungsfrei.

Die vorliegende Arbeit befasst sich nun damit, in wie weit das Schneiden mit Oszillatorpulsen in der Ophthalmologie auch vor dem klinisch-wirtschaftlichen Aspekt realisierbar ist. Dabei sollen insbesondere Puls-zu-Puls-Wechselwirkungen untersucht werden, sowie der Einfluss der Repetitionsrate auf die Schnittqualität und mögliche auftretende thermische Schädigungen.

1.3 Anwendungsbeispiel Presbyopiebehandlung

Neben den physikalischen Betrachtungen zur Verwendung hochrepetierender Ultrakurzpulslaser in der Ophthalmologie, soll als Anwendungsbeispiel die Behandlung der Alterssichtigkeit (*Presbyopie*) mittels ultrakurzer Laserpulse untersucht werden.

Im Gegensatz zu vielen anderen Fehlsichtigkeiten ist Presbyopie keine Krankheit, sondern eine altersbedingte Degeneration des optischen Systems Auge, die nahezu jeden betrifft. Das Lesen und Arbeiten in der Nähe ist ohne Brille oder Kontaktlinsen nicht mehr möglich. Die Fähigkeit des Auges auf die Nähe einzustellen (zu *akkommodieren*) geht verloren; es entsteht kein scharfes Bild auf der Netzhaut. Den Zusammenhang zwischen Akkommodationsfähigkeit und Alter stellte Duane schon 1922 her [Dua 22]. Abbildung 1.5 zeigt die Abnahme der Akkommodationsamplitude von etwa 14 Dioptrien (Breckkraft in m^{-1}) in jungen Jahren auf unter 2 Dioptrien (dpt) im Alter.

Nach der Theorie von Helmholtz [Hel 55] erfolgt die Akkommodation der Linse hauptsächlich durch die Rückstellkraft der elastischen Linsenkapsel. Presbyopie tritt auf, sobald diese Rückstellkraft nicht mehr ausreicht, das mit dem Alter zunehmend verhärtete Linseninnere zu einer Formveränderung zu bringen. Einer Idee von Myers et al. [Mye 98] folgend ist es denkbar mit Gleitebenen innerhalb der Linse eine gewisse Verformbarkeit wieder herzustellen. Die Erzeugung dieser Gleitebenen kann dabei mittels Photodisruption geschehen. Aufgrund der Komplexität der Akkommodation und der Folgen daraus für die Entstehung und Behandlung von Presbyopie wird darauf ausführlich in Kapitel 4 eingegangen.

Außerdem befasst sich Kapitel 2 grundlegend mit dem Einfluss von Pulsüberlapp, Repe-

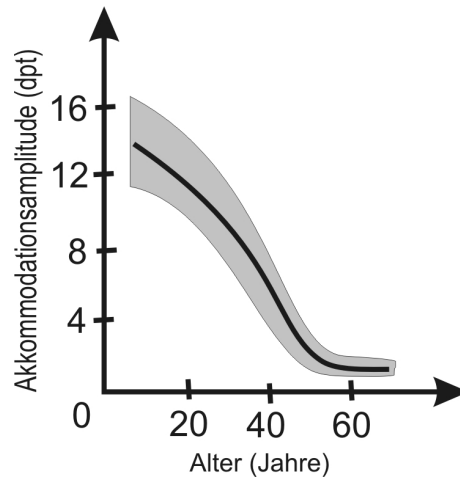


Abbildung 1.5: Maximale Akkommodationsamplitude im Verlauf des Lebens (nach Duane [Dua 22])

titionsrate und Fokussierungswinkel auf die Schneideigenschaften im Allgemeinen.

Die Verwendung von hoch repetierenden Ultrakurzpulslasern wird in Kapitel 3 vorgestellt und Ergebnisse im Bereich der Ophthalmologie vorgestellt.

In Kapitel 5 werden die Experimente zur Presbyopiebehandlung dargestellt. Dabei werden die optimalen Parameter eruiert, die Schnittqualitäten durch veränderte Scanalgorithmen verbessert und Untersuchungen zur Erhöhung der Verformbarkeit gezeigt.

Abschließend werden die Ergebnisse dieser Arbeit in Kapitel 6 diskutiert und ein Ausblick gegeben.

2 Untersuchungen zur Bearbeitung transparenter Medien im nJ-Bereich

Im folgenden Kapitel werden die grundlegenden Vorgänge untersucht, die beim Erzeugen von Schnitten mit niederenergetischen, hochrepetierenden Ultrakurzpulslasern zu berücksichtigen sind. Dabei sind vor allem die Unterschiede in Repetitionsrate und Pulsenergie zwischen Oszillator-Verstärkersystemen und reinen Oszillatoren zu berücksichtigen. Ist bei Verstärkersystemen die Pulsenergie hoch genug, so kommt es aufgrund der Kürze der Lichtemission zu Spitzenleistungen im Bereich einiger Megawatt.

Beim Fokussieren mit herkömmlichen Scanneroptiken mit Arbeitsabständen im Bereich einiger Zentimeter werden Numerische Aperturen von etwa 0,1 erreicht. Die Numerische Apertur ist dabei definiert als:

$$(2.1) \quad \text{NA} = n \sin \alpha$$

Dabei ist n die Brechzahl des Mediums zwischen Fokussieroptik und Ort des Fokus; α ist der halbe Fokussierungswinkel. Abbildung 2.1 verdeutlicht diesen Zusammenhang.

Die Fokusgröße berechnet sich aus der Gaußschen Optik [Sie 86] gemäß

$$(2.2) \quad w_0 = \frac{\lambda f}{\pi w_1}$$

Dabei ist λ die Wellenlänge, f die Brennweite und w_1 der Radius der Eingangsapertur des Strahls. Ebenfalls sind Brennweite f und Eingangsapertur w_1 über den Fokussierungswinkel α miteinander verknüpft:

$$(2.3) \quad \tan \alpha = \frac{w_1}{f}$$

Der minimale Fokusbereich $2w_0$ ergibt sich somit aus den Gleichungen 2.1 bis 2.3 zu:

$$(2.4) \quad w_0 = \frac{n\lambda}{\pi \text{NA}} \sqrt{1 - \frac{\text{NA}^2}{n^2}}$$

Für z.B. $n = 1$ und $\lambda = 780 \text{ nm}$ ergibt sich für $\text{NA} = 0,1$ ein Fokusbereich von $4,94 \mu\text{m}$. Folglich kann bei Pulsenergien von einem Mikrojoule bei 150 fs Pulsdauer eine Intensität von knapp $I = 85 \text{ TW}/\text{cm}^2$ erreicht werden. Die Energiedichte oder Fluenz beträgt dabei $F = 1,27 \text{ J}/\text{cm}^2$. Sie liegt somit genau im Bereich der Schwellenergiedichte für einen optischen Durchbruch in Wasser [Hei 02, Loe 96].

Wird statt eines Verstärkersystems nur ein Oszillator verwendet mit beispielsweise 10 MHz und einem Watt mittlerer Leistung ist die so erreichbare Fluenz nur ein Zehntel davon, also eine Größenordnung unter der zum Durchbruch notwendigen Schwelle.

Eine höhere Fluenz kann durch stärkere Fokussierung erreicht werden. So ergibt die Fokussierung wie König sie benutzt ($\text{NA} = 1,4$) [Kön 04a] mit dem Rayleighschen Kriterium [Stö 94] (Gleichung 2.5) für den minimal erreichbaren Fokusbereich

$$(2.5) \quad 2w_0 = 1,22 \frac{\lambda}{\text{NA}}$$

bei gleicher Wellenlänge einen Fokusbereich von $2w_0 = 0,68 \mu\text{m}$. Somit kann eine wesentliche höhere Fluenz erreicht werden.

Andere Arbeiten haben gezeigt, dass auch die Anzahl der Pulse pro Volumen durchaus zu einer akkumulativen Veränderung führt [Sch 03a, Eat 05]. Erfolgt die Laser-Gewebe-Wechselwirkung linear, beeinflussen sich Pulse thermisch dann, wenn ihr zeitlicher Abstand kleiner ist als die thermische Relaxationszeit [Wel 95a]:

$$(2.6) \quad \tau_R = \frac{1}{4\mu^2\alpha} = \frac{\delta^2}{4\alpha}$$

Dabei ist μ der lineare Absorptionskoeffizient, $\alpha = k/(\rho c)$ die Wärmediffusionskonstante mit der Wärmeleitfähigkeit k , der Dichte ρ und der Wärmekapazität c und δ die optische Eindringtiefe.

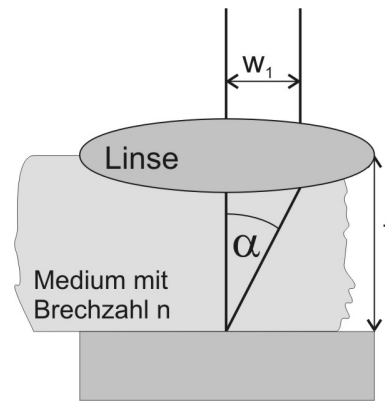


Abbildung 2.1: Schema der Fokussierung

Im Nahinfraroten und bei der Verwendung von ultrakurzen Laserpulsen ist die lineare Absorption aber klein gegen die nichtlineare. Darüber hinaus folgt die Diffusion thermischer Energie aus einem erhitzten Bereich bei hohen Repetitionsraten nicht einem exponentiellen Abfall, sondern ist komplizierter [Wel 95b] und langsamer [Gem91]. Der Temperaturabfall kann bis zu zehn Mal langsamer erfolgen $10 \cdot \tau_R$ [Wal 90]. Aufgrund der nichtlinearen Absorption ist anstelle der optischen Eindringtiefe die Größe der Schädigungszone eines einzelnen Pulses zu verwenden. Diese entspricht in etwa zweimal der Rayleighlänge $z_R = \frac{\pi w_0^2}{\lambda}$.

Damit wird die thermische Relaxationszeit τ_R bei Einstrahlung von ultrakurzen Laserpulsen in transparente Materialien:

$$(2.7) \quad \tau_{R,f} = \frac{(2z_R)^2}{4\alpha}$$

Liegt die Pulsfolgefrequenz nun über $\frac{1}{10\tau_{R,f}}$, so kann eine thermische Schädigung durch akkumulierte thermische Energie angenommen werden.

Bei einem verwendeten 80 MHz Oszillator beträgt der Abstand zweier Pulse nur 12,5 ns. Die Relaxationszeit von stark wasserhaltigem Gewebe liegt je nach verwendeter Wellenlänge im Bereich von 1 μs bis 100 μs wesentlich über diesem Wert [Lub 94]. Legt man Bedingung 2.7 zu Grunde, ergibt sich bei der Fokussierung auf $w_0 = 0,34 \mu m$ mit $\alpha = 0,143 \text{ mm}^2/s$ die Relaxationszeit zu $\tau_{R,f} = 1,4 \mu s$. Selbst ohne Berücksichtigung der zehn Mal langsameren Abnahme liegt eine klare thermische Beeinflussung in Form einer akkumulierten thermischen Energie vor. Folglich kommt es ab der Verwendung von etwa 700 kHz Repetitionsrate zu einer Akkumulation von thermischer Energie. Unter Berücksichtigung der langsameren Abnahme sogar schon ab etwa 70 kHz.

Da allerdings $\tau_{R,f} \propto w_0^4$ ist, spielt der genaue Fokusedurchmesser eine ganz entscheidende Rolle. Je schwächer die Fokussierung ist, desto eher beeinflussen sich auf einander folgende Pulse thermisch. Diese Tatsache kann zu einer Beeinflussung der Schwellenergie für Gewebeveränderungen und Schneideffekte führen.

In *Polymethylmethacrylat (PMMA, Plexiglas)* ($\alpha = 0,104 \text{ mm}^2/s$), einem als Modells substanz verwendeten Kunststoff, liegt so die Relaxationszeit bei Einstrahlung von ultrakurzen Laserpulsen auf 1 μm fokussiert bei $\tau_{R,f} = 1,8 \mu s$. Unter Berücksichtigung der langsameren Abnahme kommt es schon ab 555 kHz Repetitionsrate zu einer Beeinflussung

selbst bei einer so kleinen Schädigungszone.

Relevanz erhält diese Beeinflussung derzeit vor allem bei der Erzeugung von optischen Wellenleitern in transparenten Materialien. Dabei konnte eine solche Beeinflussung in verschiedenen Gläsern für Repetitionsraten über 200 kHz gezeigt werden [Eat 05].

Lasersystem

Im Folgenden wurde, wenn nicht anders angegeben, zur Durchführung das kommerzielle Lasersystem BRIGHT der Firma THALES (Orsay, Frankreich) verwendet. Dabei wird

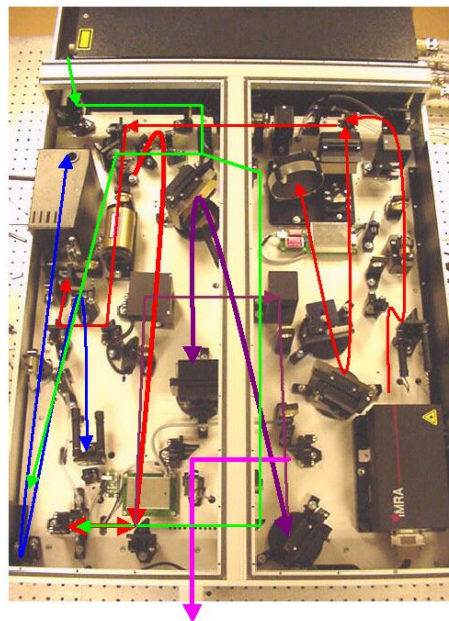


Abbildung 2.2: Ansicht des verwendeten Ultrakurzpuls-Lasersystems Bright der Firma THALES

ein Erbium dotierter Faserlaser der Firma IMRA als fs-Oszillator eingesetzt. Die Repetitionsrate beträgt 48 MHz, die mittlere Leistung $P_{\text{IMRA}} = 10 \text{ mW}$ und die Pulsdauer ist $\tau = 100 \text{ fs}$. Die Zentralwellenlänge liegt nach interner Frequenzverdopplung bei 780 nm. Diese Oszillator-Pulse werden anschließend in einem zweistufigen Titan:Saphir-Verstärkersystem verstärkt. Dafür werden sowohl ein regenerativer Verstärker, als auch ein so genannter *Double-Pass*-Verstärker von einem diodengepumpten frequenzverdoppelten Nd:YLF Laser gepumpt. Dieser gütegeschaltete Pumplaser (JADE der Firma THALES) erreicht eine maximale Repetitionsrate von 5 kHz und hat eine mittlere Leistung

von $P_{\text{JADE}} = 32 \text{ W}$. Die Ausgangsleistung des Gesamtsystems beträgt schließlich 1,5 W bei einer Pulsdauer von minimal 125 fs. Die Repetitionsrate kann von einem Hertz beliebig bis zu maximal 5 kHz gewählt werden. Die Zentralwellenlänge liegt wiederum bei 780 nm. Abbildung 2.2 zeigt ein Foto des Systems. Eingezeichnet sind die Strahlengänge für Pumplicht (grün), Seed-Puls (rot) und verstärkten ultrakurzen Laserpuls im regenerativen Verstärker (blau) und hinter dem Double-Pass-Verstärker (violett).

2.1 Fokussierung mit hoher numerischer Apertur

Die Bedeutung der Fokussierung für den optischen Durchbruch beziehungsweise das Trennen von Material und Gewebe soll in den folgenden Abschnitten näher untersucht werden. Dabei wird im Einzelnen auf Kavitationsblasen und Plasmaleuchten als Nachweis eines laserinduzierten optischen Durchbruchs eingegangen. Ferner wird der Einfluss der Temperatur des Gewebes auf die Schwellwerte eruiert und die Kavitationsblasendynamik für Fokussierungen mit unterschiedlicher numerischer Apertur gezeigt.

2.1.1 Schwellwertbestimmung durch Kavitationsblasen und Plasmaleuchten

Beim laserinduzierten optischen Durchbruch in Flüssigkeiten tritt im Anschluss an die Generierung des Plasmas und die Ausbreitung einer Schockwelle eine so genannte Kavitationsblase auf. Vielfach wird das Auftreten dieser Blase auch als Indikator für einen optischen Durchbruch heran gezogen [Vog 02]. Ebenso kann aber auch schon das Auftreten eines Plasmaleuchtens als Indiz für das Vorhandensein eines Plasmas gemäß der Definition, Photodisruption sei Plasma-induziertes Schneiden, verwendet werden, um von einem optischen Durchbruch zu sprechen.

Um die Äquivalenz dieser beiden Definitionen zu überprüfen, wurde der Aufbau in Abbildung 2.3 verwendet. Dabei wird der Laser mittels eines Mikroskopobjektivs (MO) in eine mit destilliertem Wasser gefüllte Glasküvette fokussiert. Durch dasselbe Objektiv kann die Strahlung des Plasmaleuchtens gebündelt und über einen so genannten kalten Spiegel (CM) und eine Linse (L2) auf einen Photomultiplier (PM) abgebildet werden.

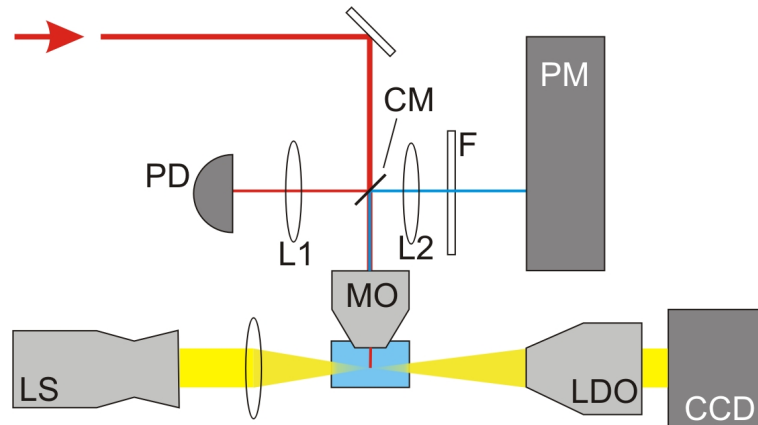


Abbildung 2.3: Schematischer Aufbau zur Detektion von Kavitationsblasen und Plasmaleuchten dem laserinduzierten optischen Durchbruch folgend

Der kalte Spiegel reflektiert dabei nur im sichtbaren Wellenlängenbereich, transmittiert aber längere Wellenlängen weitgehend. Dabei wird zusätzlich zum kalten Spiegel noch ein Filter (F) eingesetzt, der Wellenlängen oberhalb 750 nm heraus filtert. Der Bruchteil der eingehenden Laserstrahlung, der am kalten Spiegel reflektiert wird, kann auf eine Fotodiode (PD) fokussiert (L1) und somit zur Leistungskalibrierung benutzt werden. Die Kavitationsblase wird in der so genannten Hellfeldschlierenfotografie aufgenommen. Dafür wird der Ort des optischen Durchbruchs seitlich von einer Bogenlampe (NANOLITE KL-L)(LS) mit 20 ns Lichtblitzen beleuchtet. Diese Blitze werden über eine Linse (L3) in die Küvette fokussiert und mit einem 20-fach vergrößernden Objektiv (LDO) mit hohem Arbeitsabstand (Firma MITOTOYO) auf die Optik einer CCD-Kamera (Flashlight der Firma PCO) abgebildet. Dabei ist die minimale Belichtungszeit der Kamera $2 \mu\text{s}$; die erreichbare Zeitauflösung ist also durch die Beleuchtung der Blitzlampe determiniert. Bei allen Experimenten mit diesem Aufbau wurde stets die Repetitionsrate des Lasers auf 10 Hz begrenzt, um eine Beeinflussung aufeinander folgender Ereignisse, insbesondere die Beeinflussung von nachfolgenden Kavitationsblasen auszuschließen. Als Fokussieroptik (MO) wurde ein Wasserkontaktobjektiv der Firma ZEISS mit einer Numerischen Apertur von 0,8 (Achroplan IR 40x/0,80 W) verwendet. Abbildung 2.4 zeigt den Laboraufbau.

Zur Messung der Plasmalumineszenz wurde mit dem Photomultiplier ein Hintergrundsignal aufgenommen und so ein Offset definiert, der dann vom Eingangssignal subtrahiert werden konnte. Das somit verbliebene Signal wurde durch Verringern der Pulsenergie

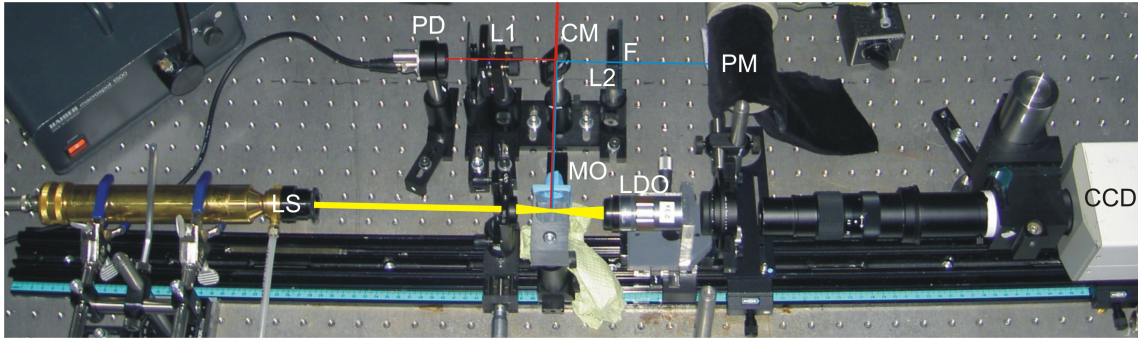


Abbildung 2.4: Laboraufbau zur Detektion von Kavitationsblasen und Plasmaleuchten dem laserinduzierten optischen Durchbruch folgend

soweit reduziert, bis es lediglich statistisch (also mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 %) auftrat. Das bedeutet, dass die Pulsenergie sich exakt im Bereich der Schwelle befindet. Kleinste Schwankungen der Pulsenergie führen dann zu einem optischen Durchbruch oder gerade noch nicht. Die Pulsenergie wurde über die kalibrierte Photodiode zu 5 nJ bestimmt. Das entspricht einer Fluenz von $F = 0,55 \text{ J/cm}^2$.

Der Nachweis der Kavitationsblasen erfolgte über die CCD-Kamera und eine Bildausgabe an einem Monitor. Dabei sind zur genauen Bestimmung des Auftretens einer Kavitationsblase eine hohe Gesamtvergrößerung des abbildenden Systems und eine gute Auflösung nötig. Insgesamt vergrößert der Aufbau 760-fach, die Auflösung beträgt etwa $1,5 \mu\text{m}$. Die ermittelte Energie, bei der bei jedem Puls eine Kavitationsblase auftritt, ergibt sich so zu $E_{100} = 10,5 \text{ nJ}$. Reduziert man die Energie weiter, ergibt sich für $E_0 = 7,5 \text{ nJ}$ für keinen Puls eine Kavitationsblase. Man kann die Schwelle zum statistischen Auftreten somit auf $E_{50} = 9,0 \text{ nJ}$ festsetzen. Das entspricht einer Fluenz von $F = 1 \text{ J/cm}^2$. Abbildung 2.5 zeigt die Hellfeldschlierenaufnahme einer Kavitationsblase 200 ns nach dem Einstrahlen des Laserpulses bei einer Pulsenergie von 12 nJ.

Die ermittelten Werte liegen im Bereich der aus der Literatur bekannten Schwellfluenzen für die Photodisruption in Wasser von $F \geq 1 \text{ J/cm}^2$ [Hei 02, Loe 96, Noa 98]. Dabei liegen die ermittelten Werte eher unter den bisher gemessenen Schwellen, was ein Indiz für die hohe Empfindlichkeit dieser Messung insbesondere unter Verwendung des Photomultipliers ist. Der Unterschied der ermittelten Schwellen mittels Kavitationsblase und Plasmalumineszenz ist sehr wahrscheinlich auf die zu geringe Auflösung zur Detektion

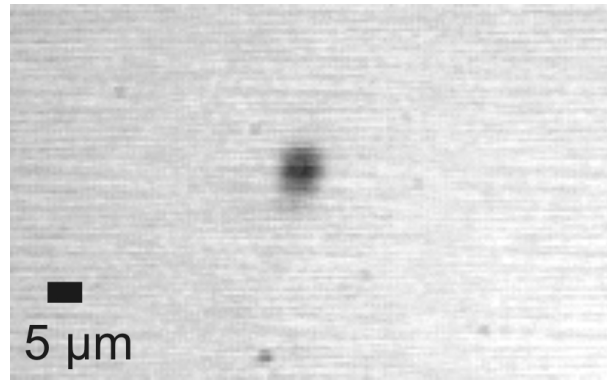


Abbildung 2.5: Maximale Ausdehnung einer Kavitationsblase 200 ns nach Einstrahlung eines 130 fs Laserpulses mit 12 nJ Pulsenergie

der Kavitationsblasen zurückzuführen. So konnten Vogel et al. mittels Kurzzeitfotografie kombiniert mit Streulichtmessungen Kavitationsblasen bis zu Durchmessern von unter 200 nm nachweisen [Lin 06].

Einfluss der Temperatur auf die Durchbruchsschwelle

Um den Einfluss der Material- beziehungsweise Gewebe- oder Wassertemperatur auf die Schwellenergie zu verifizieren, wurde der oben beschriebene Aufbau dahingehend ergänzt, als dass das in der Küvette befindliche Wasser erhitzt und die Temperatur über einen temperaturabhängigen Widerstand bestimmt werden konnte. Die Graphen 2.6 und 2.7 zeigen die Schwellenergien E_0 und E_{100} in Abhängigkeit von der Wassertemperatur bei Verwendung des Zeiss Wasserkontakt-Objektivs. In beiden Graphen ist ein deutlicher Anstieg der Schwellenergie mit der Temperatur zu erkennen. Der Energiebedarf zum Erzeugen einer Kavitationsblase steigt um einen Faktor 2 bis 3 an. Weiterhin ist zu erkennen, dass beim Erhitzen des Wassers die Schwellenergiewerte höher liegen als beim Abkühlen. Dies liegt daran, dass beim Erhitzen die Wärmeübertragung in Wasser als Flüssigkeit hauptsächlich über Konvektion stattfindet. Dabei bilden sich in Bereichen unterschiedlicher Wärme unterschiedliche Dichten aus und damit über die Brechungsindexunterschiede Schlieren. Diese führen zu einer Verminderung der Abbildungsqualitäten im Beobachtungsstrahlengang und so zu einem höheren ermittelten Schwellwert. Beim Abkühlen erfolgt der Wärmeübertrag vor allem über Wärmestrahlung und Wärmeleitung.

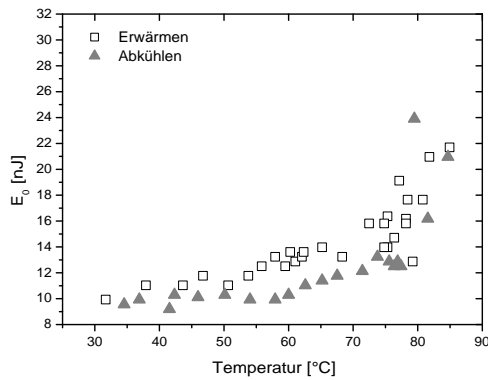


Abbildung 2.6: Schwellenergie E_0 , bei der die Pulsenergie gerade nicht mehr ausreicht, um eine Kavitationsblase zu generieren, in Abhängigkeit der Wassertemperatur bei Fokussierung mit einem Wasserkontaktobjektiv

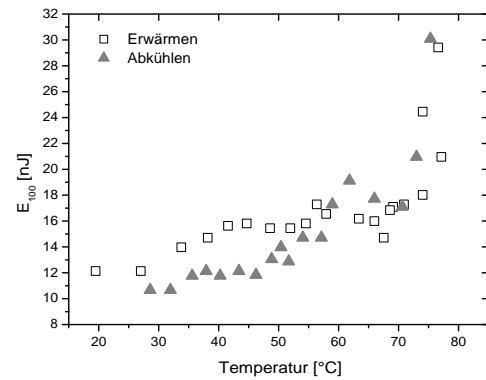


Abbildung 2.7: Schwellenergie E_{100} zum ständigen Auftreten einer Kavitationsblase in Abhängigkeit der Wassertemperatur bei Fokussierung mit einem Wasserkontaktobjektiv

Dabei geht der Übertrag langsamer und gleichmäßiger vor sich, so dass keine nennenswerte Dichteschwankungen und damit Abbildungsfehler vorliegen. Die ermittelten Schwellen liegen folglich unter denen des Erhitzens.

Man sollte erwarten, dass das Erhitzen des Wasser bereits Energie in Form von Molekülschwingungen speichert und somit die Schwelle für einen Durchbruch sich reduziert oder allenfalls gleich bleibt. Das Ansteigen der zum Durchbruch benötigten Energie mit steigender Temperatur aber ist vollkommen entgegen dieser Vermutung.

Um Klarheit zu bekommen, wurde der Versuch wiederholt mit einer Linse außerhalb der Wasserküvette, also ohne direkten Kontakt zum Wasser. Dabei wurde eine sphärische Bikonvex-Linse mit einer maximalen numerischen Apertur von 0,55 (Durchmesser = 1 Zoll, Brennweite: $f = 19$ mm, Material: BK7) verwendet, die allerdings aufgrund ihrer Mittendicke die Phasenfronten der ultrakurzen Laserpulse durch Laufzeitunterschiede stark deformiert [Bor 89]. Daher werden starke Aberrationen erzeugt und der Schwellwert liegt deutlich über den zu erwartenden Werten.

Die zeitliche Verzerrung kann dabei grob über die optische Weglängendifferenz von Mittel-

punkts- und Randstrahl abgeschätzt werden. Für diese dicke Linse mit Numerischer Apertur von 0,55 bei einem Durchmesser von 25 mm ergibt sich eine zeitliche Differenz zwischen Mittenstrahl und Randstrahl von 6,9 ps. Dadurch treffen die Randstrahlen aufgrund des kürzeren optischen Weges weit vor den Mittenstrahlen am geometrischen Ort des Fokus ein. Energetisch gehen sie also verloren. Abbildung 2.8 zeigt die zeitli-

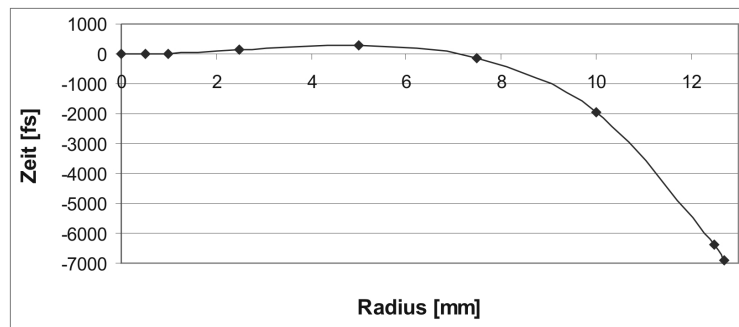


Abbildung 2.8: Zeitliche Pulsverformung aufgrund optischer Weglängendifferenzen für eine dicke Linse (Material: BK7) mit NA 0,55

che Pulsverformung aufgrund der optischen Weglängendifferenz. Es ist die Laufzeit in Femtosekunden aufgetragen gegenüber dem Abstand von der Linsenmitte. Alle Strahlen wurden als parallel einfallend angenommen. Es ist klar zu erkennen, dass bis etwa 8 mm Abstand von der optischen Achse keine oder lediglich geringe Verzerrungen auftreten. Dem folgend wird ein maximaler Strahldurchmesser von 12 mm verwendet.

Ungeachtet der oben beschriebenen Problematik, die primär einen Einfluss auf den Absolutwert der Durchbruchschwelle hat, ist in Abbildung 2.9 dennoch klar erkennbar, dass sich die Schwellenergie über den gesamten Temperaturbereich nicht ändert; wegen der zuvor dargelegten Probleme im Erkennen kleiner Kavitationsblasen aufgrund der relativ geringen Auflösung ist die Schwankung jedoch im Bereich von 10 %.

Wird anstelle des Auftretens der Kavitationsblase die Plasmalumineszenz als Indiz für einen optischen Durchbruch herangezogen, ergibt sich die Schwellabhängigkeit von der Temperatur wie in Abbildung 2.10 gezeigt. Wiederum ist keine Änderung in Abhängigkeit der Temperatur erkennbar.

Eine mögliche Erklärung für das überraschende Verhalten des Anstiegens der Schwelle ist folglich, dass das mit dem Wasser gleichzeitige Erwärmen des Wasserkontaktobjektivs zu

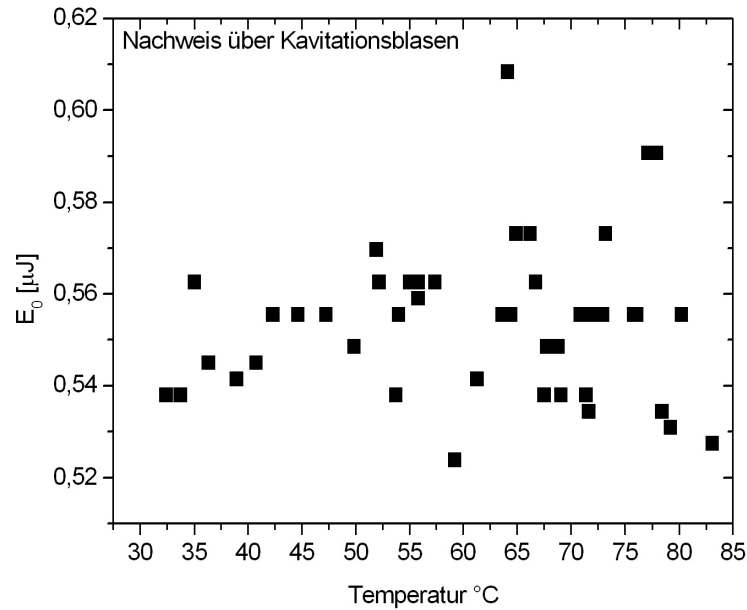


Abbildung 2.9: Schwellenergie E_0 bei Fokussierung mit einer externen Linse in Abhängigkeit der Wassertemperatur; zum Nachweis wurde das Auftreten einer Kavitationsblase genutzt

Spannungen in den Optiken führt. Diese wiederum induzieren Aberrationen und schlechtere Abbildungseigenschaften und führen somit zu einer nicht idealen Fokussierung. Die Schwelle steigt also nur scheinbar an, da sich durch die Aberrationen der Fokus vergrößert und die Energiedichte sinkt. Die tatsächliche Schwellfluenz bleibt aber über den gesamten Temperaturbereich gleich.

2.1.2 Kavitationsblasendynamik

Bei Laserenergien oberhalb der wohl definierten Schwelle für den optischen Durchbruch ist die Kavitationsblase maßgeblich für das Zerreißen und Trennen des Gewebes beziehungsweise Materials verantwortlich. Es soll daher im Folgenden die Kavitationsblasendynamik für Fokussieren mit unterschiedlicher Numerischer Apertur aufgezeigt werden.

Dafür wurde der in Abschnitt 2.1.1 dargestellte Aufbau dahingehend verändert, dass der Beleuchtungslichtblitz der NANOLITE-Blitzlampe gegenüber dem einfallenden Laserpuls

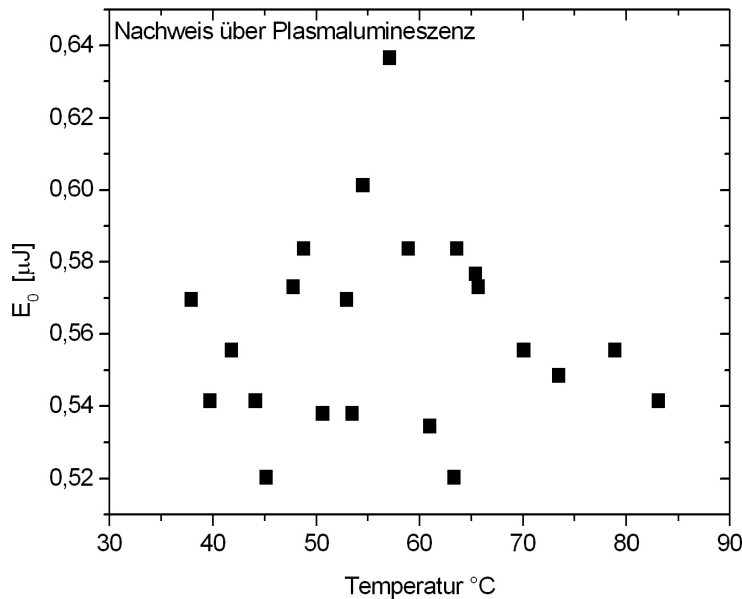


Abbildung 2.10: Schwellenergie E_0 bei Fokussierung mit einer externen Linse in Abhängigkeit der Wassertemperatur; zum Nachweis wurde das Auftreten von Plasmalumineszenz genutzt

verzögert werden konnte. Es konnte eine Verzögerung in Vielfachen von 25 ns gewählt werden. Dafür wurde jeweils das Triggersignal des Lasers gewählt und mit einer erstellten elektronischen Schaltung der Auslösepuls für die Blitzlampe wie gewünscht verzögert. Um eine Dynamik der Kavitationsblasen aufzunehmen, ist es aber nicht möglich, ein einziges Ereignis in einer Folge im Abstand von 25 ns aufzunehmen, da hierfür die Belichtungs- und Auslesezeit der CCD-Kamera zu groß ist. Vielmehr wurde pro Laserpuls die entstehende Kavitationsblase nur zu einem festen Zeitpunkt aufgezeichnet und anschließend die Verzögerung um je 25 ns hochgesetzt. So konnte bei jedem nachfolgenden Laserpuls die Kavitationsblase zu einem späteren Zeitpunkt aufgenommen werden. Es ergibt sich folglich eine filmähnliche Bildsequenz, bei der aber nicht ein Ereignis, sondern jeweils ein folgender Laserpuls die Kavitationsblase formt.

Für die Fokussierung wurden zwei Mikroskopobjektive mit Numerischen Aperturen von 0,2 und 0,6 verwendet, die beide außerhalb der Küvette platziert wurden. Die Einkopplung des Lichts in die Küvette erfolgte über ein 170 μm dickes Deckglas. Beide Objektive sind

für diese Deckglasdicke bezüglich Abberationen korrigiert.

Die Schwellenergie E_{100} betrug für das Objektiv mit NA 0,2 $E_{100;0,2} = 135 \text{ nJ}$, bei einer numerischen Apertur von 0,6 nur $E_{100;0,6} = 53 \text{ nJ}$. Die Fehler liegen dabei auf Grund der beschriebenen Schwierigkeiten bei 10 bis 15 %.

Da die meisten Anwendungen eine Pulsenergie klar über der Schwelle verwenden, um eine deutliche Schneidwirkung zu erzielen, wurde auch die Kavitationsblasendynamik mit anderthalbfach, doppelt und zehnfach über der Schwellenergie liegender Pulsenergie durchgeführt. Dafür wurde jeweils ein Zeitraum von bis zu $6 \mu\text{s}$ nach Einstrahlen des Laserpulses in 240 Bilder in Abständen von 25 ns aufgenommen. Die folgenden Bilder (Abbildung 2.11) zeigen die Dynamik bei doppelter Schwellenergie für die Fokussierung mit NA 0,2. Dargestellt sind 15 Bilder im Abstand von 250 ns .

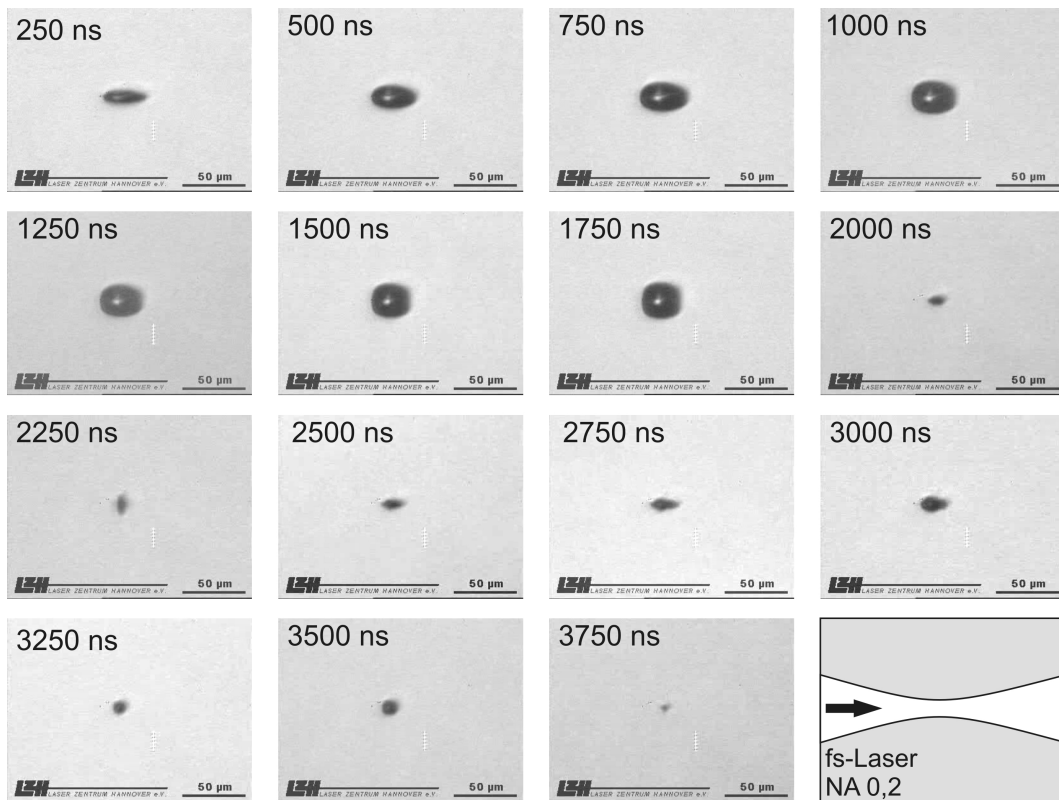


Abbildung 2.11: Kavitationsblasendynamik bei Fokussierung mit NA 0,2 und $E = 270 \text{ nJ} = 2 \cdot E_{100;0,2}$, sowie $F = 5,81 \text{ J/cm}^2$

Dabei sieht man, wie die Kavitationsblase bereits nach 250 ns dem länglichen, also prolaten Verlauf des Fokus folgt. Die axiale Ausdehnung ist etwa viermal so groß wie die

laterale. Im weiteren Verlauf dehnt sich die Blase in lateraler Richtung aus, während sie gleichzeitig in axialer Richtung schrumpft, bis schließlich Kugelform erreicht ist. Dieses unterschiedliche Verhalten kommt dadurch zustande, dass die Blase bestrebt ist, den Zustand mit der geringsten Oberfläche einzunehmen und sich so die Krümmungsradien annähern. Im Folgenden kollabiert die Blase sehr schnell und kann aufgrund der dabei erzeugten hohen Drücke erneut in prolater, oblater und sphärischer Form einige Male aufschwingen (2000 ns bis 3500 ns). Ab etwa 3750 ns nach dem Laserpuls bleibt nur noch eine resistente Gasblase zurück, die langsam in Lösung geht, beziehungsweise im Wasser aufsteigt.

Bei Fokussierung mit einer NA von 0,6 ist das Verhalten gänzlich anders. Abbildung 2.12 zeigt wieder 15 Bilder im Abstand von 250 ns aus der erstellten Filmsequenz bei doppelter Schwellenergie. Die Blase schwingt aufgrund des kleinen Fokusvolumens bereits

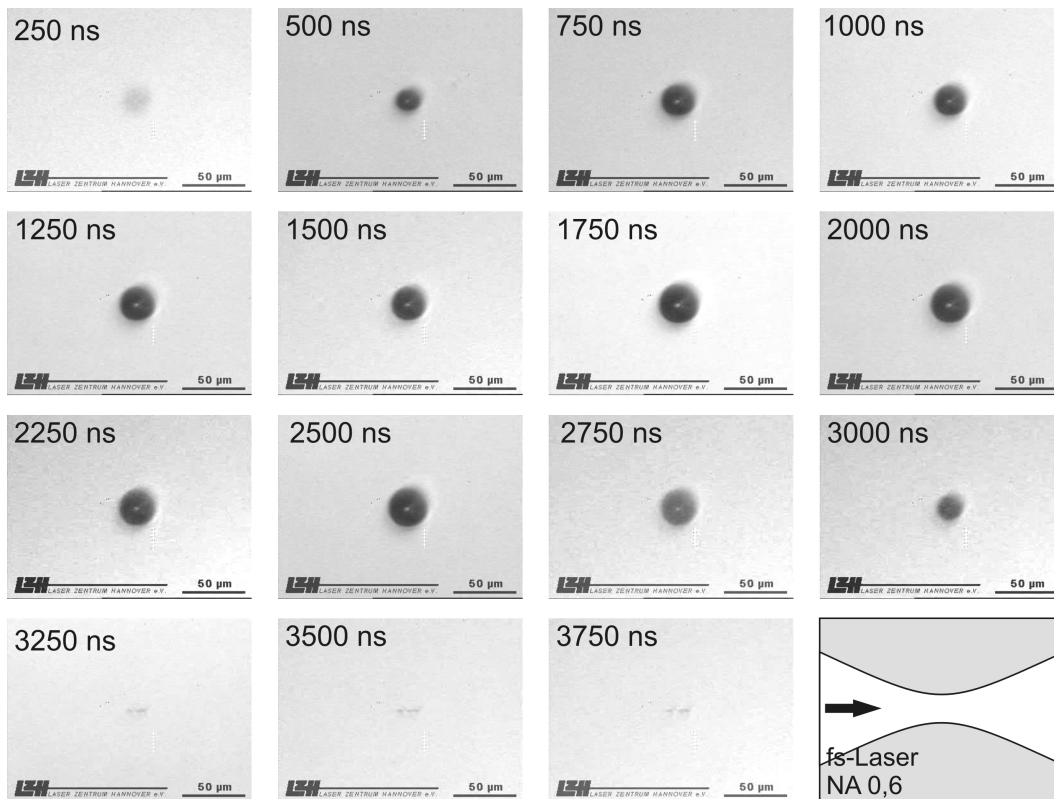


Abbildung 2.12: Kavitationsblasendynamik bei Fokussierung mit NA 0,6 und $E = 106 \text{ nJ} = 2 \cdot E_{100;0,6}$; $F = 29,1 \text{ J/cm}^2$

in einer Kugelform auf und wächst bis etwa 2000 ns nach dem Einstrahlen an, bevor

sie aufgrund des Umgebungsdruckes wieder kollabiert. Dabei laufen sowohl Wachsen, als auch Kollabieren weniger dynamisch ab, als bei Fokussierung mit niedrigerer NA und damit verbundener prolater Kavitationsblase. Nach etwa 3000 ns schließlich kollabiert die Blase, ein weiteres Aufschwingen ist nicht zu beobachten und die zurückbleibende resistente Gasblase ist wesentlich kleiner.

In Abbildung 2.13 sind die maximalen Abmessungen der Kavitationsblasen für beide verwendete Objektive und die applizierten Energien dargestellt. Deutlich zu erkennen ist

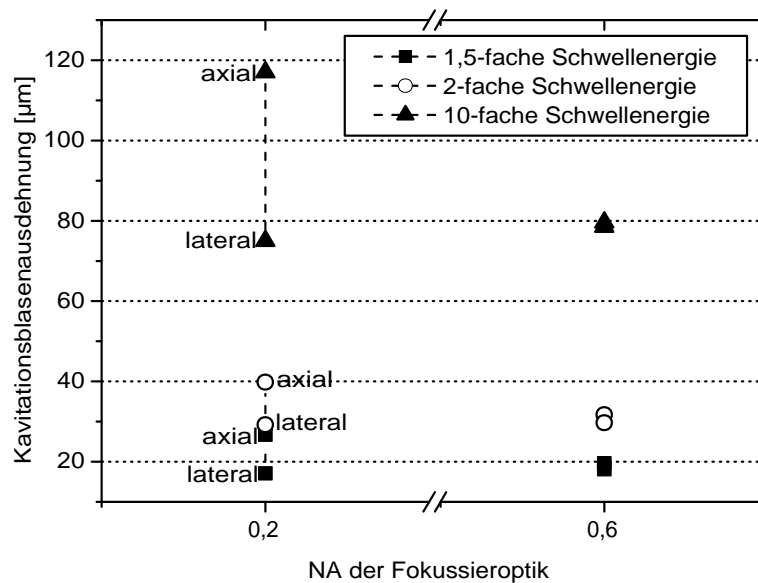


Abbildung 2.13: Kavitationsblasenradien in Abhängigkeit der Numerischen Apertur der Fokussierung und der Pulsenergie

der Unterschied in axialer und lateraler Ausdehnung für eine NA von 0,2, wohingegen bei stärkerer Fokussierung (NA = 0,6) eine sphärische Form aufgezeichnet wurde. Außerdem ist die prolate Form für höhere Energien stärker ausgeprägt als für solche näher der Schwellenergie. Bei Fokussierung mit NA 0,6 ist erst bei einer Pulsenergie zehnfach über der Schwellenergie eine sehr leicht gedehnte Form zu Beginn der Dynamik zu sehen.

Bei einer Fokussierung mit dem Wasserkontaktobjektiv (NA 0,8) ist selbst bei einer Überschreitung der Schwellenergie um einen Faktor 13 keinerlei Abweichung von der

Kugelform zu erkennen. Lediglich der Durchmesser vergrößert sich weiter. Abbildung 2.14 zeigt exemplarisch eine Kavitationsblase 1,36 μs nach Eintreffen des Laserpulses.

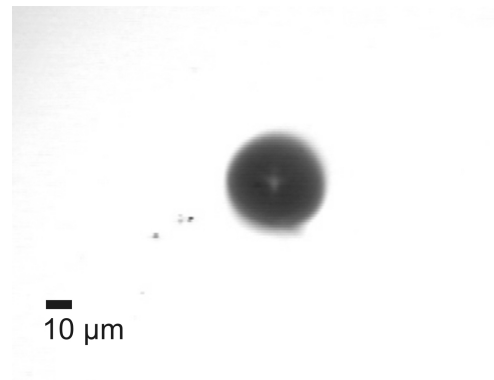


Abbildung 2.14: Kavitationsblase 1,36 μs nach Eintreffen des Laserpulses fokussiert mit einem Wasserkontaktobjektiv (NA 0,8) mit dreizehnfacher Schwellenergie: Es bildet sich keine prolate Form aus

Das in Abbildung 2.11 beobachtete mehrmalige Aufschwingen der Kavitationsblasen konnte in einer weiteren Bildsequenz vermessen und die maximalen axialen und lateralen Ausdehnungen in Abbildung 2.15 aufgetragen werden. Dabei wurde mit einer 30 mm Linse fokussiert, die numerische Apertur betrug entsprechend 0,16. Als Pulsenergie wurden 5 μJ appliziert. Zu Beginn schwingt die Blase dem Verlauf des Fokusses folgend in stark prolater Form auf. Sie ist etwa 70 μm lang und nur knapp 20 μm in axialer Richtung ausgedehnt. Anschließend kollabiert sie mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, so dass es nach 2,6 μs zu einem Kollaps kommt, aus dem sie erneut in deutlich oblater Form aufschwingt. Nach einer maximalen Ausdehnung nach 3,3 μs erfolgt ein zweiter Kollaps nach 4 μs . Es kommt anschließend erneut zu einem Aufschwingen; diese Blase bleibt aber als resistente Gasblase über einige 10 Mikrosekunden bestehen.[Hei 00]

Ein solches erneutes Aufschwingen wurde bei Fokussierung mit einer NA von über 0,5 nicht beobachtet. Explizit relaxiert die Kavitationsblase erzeugt durch das Wasserkontaktobjektiv nach etwa 5,7 μs zu einer kleinen Gasblase, die bald in Lösung geht. Bei den Experimenten mit NA 0,2 und NA 0,6 wurde die Dynamik lediglich 6 Mikrosekunden lang aufgezeichnet. Dabei reicht das Zeitfenster bei zehnfacher Überschreitung der Schwellenergie nicht aus, um die komplette Dynamik darzustellen. Für geringere Energien

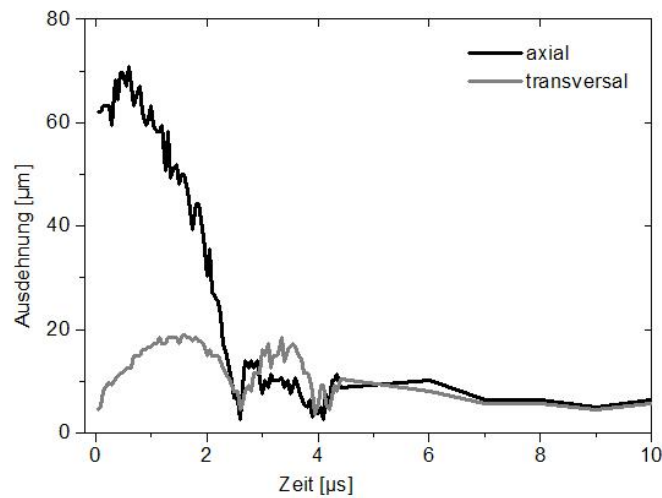


Abbildung 2.15: Zeitliche Entwicklung der axialen und transversalen Ausdehnungen einer Kavitationsblase in Wasser mit $5 \mu J$ Pulsenergie bei Fokussierung mit NA 0,16 erzeugt

ist dies allerdings möglich. Ein erneutes Aufschwingen tritt dann ebenfalls bei schwacher Fokussierung (Mikroskopobjektiv mit NA 0,2) ab einer Energie zweifach über der Schwelle auf. Bei stärkerer Fokussierung (NA 0,6) ist dies nicht zu beobachten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sowohl eine stärkere Fokussierung, als auch eine Energie, die nahe der Schwellenergie liegt, zur Unterdrückung sowohl des mehrmaligen Aufschwingens von Kavitationsblasen, als auch zu einer Verringerung der Ausdehnung in axialer Richtung führen. Ersteres führt zu einer Verminderung der mechanischen Nebenwirkungen, da jede Ausdehnung einer Kavitationsblase zu Stoß- beziehungsweise Druck- und Zugwellen führt. Gerade Zugwellen gilt es aber aufgrund des hohen Schädigungspotenzials wegen der Gefahr von Gewebszerreißen an Übergängen unterschiedlicher akustischer Impedanzen zu vermeiden [Hei 02]. Die Verringerung der Ausdehnung in axialer Richtung schließlich führt zu einer Erhöhung der Schnittpräzision und ebenfalls zu einer Verminderung der Schäden in Schichten vornehmlich unterhalb und oberhalb der eigentlichen Fokussierungsebene.

2.2 Einfluss des räumlichen Pulsüberlapps

Der Einfluss des räumlichen Pulsüberlapps auf einen durchgehenden, kompletten Schnitt ist bereits aus anderen Arbeiten bekannt [Hei 02]. So hängt bei der Bearbeitung von beispielsweise Hornhautgewebe die Schnittqualität nachhaltig vom Abstand zweier benachbarter optischer Durchbrüche ab.

Neben der Beeinflussung der Schnittqualität ist beim Fokussieren in Glas auch die Entstehung von Defekten und Farbzentren [Dav 96, Ros 99, Cha 03] bekannt. Dadurch werden die Absorptionseigenschaften verändert und ein Einfluss auf die Schwellenergie ist möglich. Im Folgenden soll daher der Einfluss des Abstandes beziehungsweise Überlapps zweier unmittelbar benachbarter Fokussierungen aufgezeigt werden.

Es wird durch Fokussierung ins Innere des Materials bei gleichzeitigem Verfahren der Probe ein Schnitt erzeugt. Die Probe wird dafür mäanderförmig relativ zur Fokussierungsoptik bewegt. Abbildung 2.16 verdeutlicht dieses Vorgehen.

Als Modellsubstanz wurde hierfür das einfach zu handhabende PMMA gewählt. PMMA ist nahezu isotrop, transparent im sichtbaren und nahinfraroten Wellenlängenbereich und hat eine mit Wasser vergleichbare Wärmediffusionskonstante $\alpha = 0,104 \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\alpha_{\text{H}_2\text{O}} = 0,143 \text{ mm}^2/\text{s}$). Im Experiment können als relevante Parameter der Vorschub und der Abstand zweier benachbarter Bahnen Δ variiert werden. Darüber hinaus sind über den Laser die Pulsenergie E und die Repetitionsrate R einstellbar. Folglich kann mittels der Vorschubgeschwindigkeit v und der Repetitionsrate unter Kenntnis des Fokusedurchmessers ein Überlapp η errechnet werden. η gibt dabei den Faktor an, der der Anzahl der Pulse an einem Ort entspricht. Wird für eine Strecke der Länge l die Anzahl N von Fokussierungen mit Spottedurchmesser d_{Spot} benötigt, um diese Strecke ohne Überlappung auszufüllen und sei v die Vorschubgeschwindigkeit und R die Repetitionsrate des Lasers, so ist $N = l/d_{\text{Spot}}$ und $\eta = \frac{lR}{vN} = \frac{Rd_{\text{Spot}}}{v}$. Da $d_{\text{Spot}} = 0,8 \text{ }\mu\text{m}$ bei der

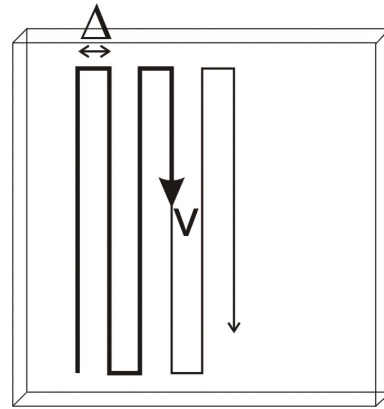


Abbildung 2.16: Schema der Erzeugung eines Flächenschnitts in PMMA; frei wählbare Parameter sind Vorschubgeschwindigkeit v und Bahnabstand Δ

verwendeten Fokussierung mit dem Mikroskopobjektiv (ZEISS 20fach NA 0,6) ist, ergibt sich beispielweise bei einer Vorschubgeschwindigkeit von $v = 1000 \mu\text{m}/\text{s}$ und $R = 5 \text{ kHz}$ ein Überlapp von $\eta = 4$. Das bedeutet, der Spotabstand ist 200 nm. Einen prozentualen Überlapp kann man errechnen: $\eta\% = 1 - 1/\eta$. So ergibt sich im Beispiel ein Überlapp von 75 %, das heißt zwei Pulse sind im Durchmesser zu 75 % deckungsgleich.

Es wird wiederum das BRIGHT-Lasersystem verwendet (Abschnitt 2). Zur Fokussierung und Detektion beziehungsweise Beobachtung der Schnitte wurde der Aufbau in Abbildung 2.17 verwendet.

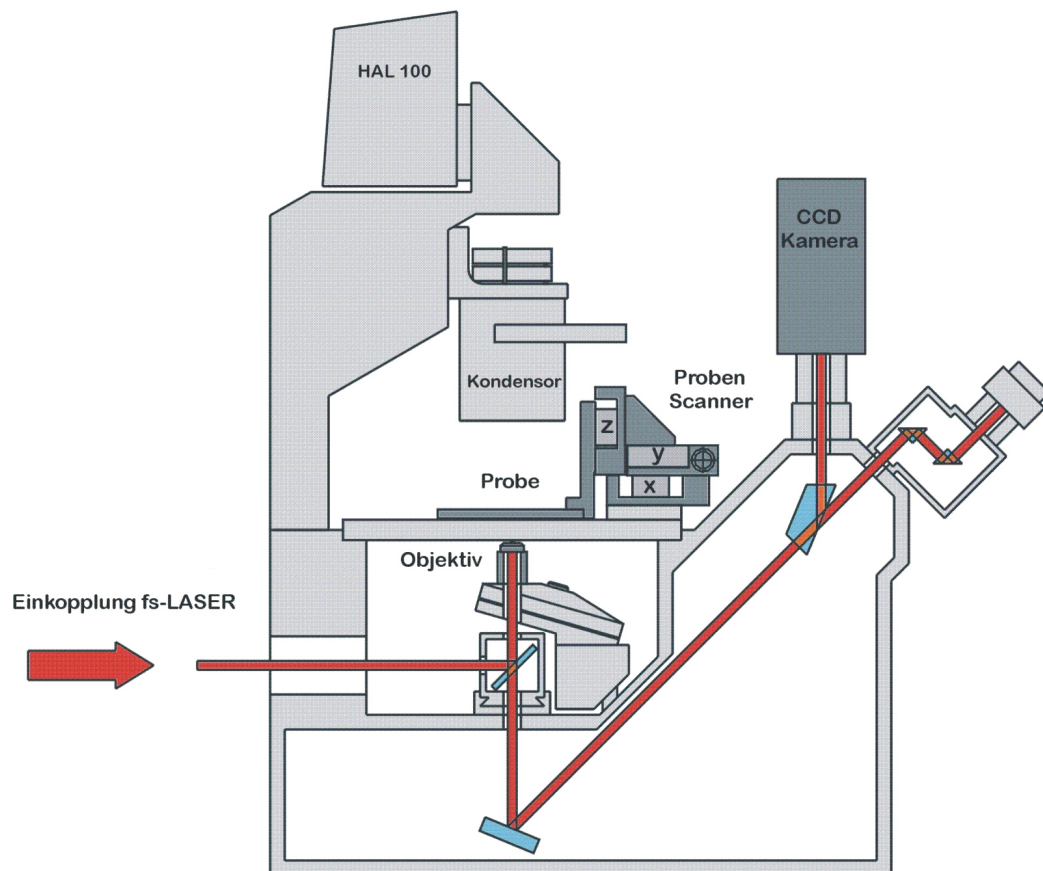


Abbildung 2.17: Schematischer Aufbau zur Erzeugung und Beobachtung von Schnitten erzeugt mit hoher NA

Der Laser wird über den unteren Beleuchtungsstrahlengang und einen dichroitischen Spiegel in das Objektiv eingekoppelt. Der Beobachtungsstrahlengang wird mit dem oben befindlichen Durchlicht beleuchtet und kann hinter dem dichroitischen Spiegel mit einer Kamera oder durch die Okulare detektiert werden. Auf dem Objektstisch ist ein

3-Achssystem aufgebaut. Dafür wurden drei Mikropositioniertische M112.1 der Firma PHYSIK INSTRUMENTE verwendet. Die Ansteuerung erfolgt über eine C-Programmierung.

Zum Herbeiführen eines Schneideffektes, also der sichtbaren, kontinuierlichen Schädigung des PMMA, ist eine gewisse Schwellenergie notwendig; reduziert man aber nach Einsetzen des Schneideffektes die Energie unter diese Schwellenergie, so bricht der Schneideffekt nicht ab, sondern lässt sich über einen größeren Energiebereich aufrechterhalten. Das bedeutet, dass, wenn einmal ein Schneideffekt eingesetzt hat, der Schnitt auch mit weniger Energie fortführbar ist.

In Abbildung 2.18 sind die Schwellenergien für das Einsetzen des Schneideffektes und für das Aussetzen des Schnittes über verschiedenen Überlappverhältnissen aufgetragen. Der Bahnabstand Δ zweier Mäanderbahnen beträgt dabei $1 \mu m$. Somit liegt der Bahnabstand im Bereich des Fokaldurchmessers.

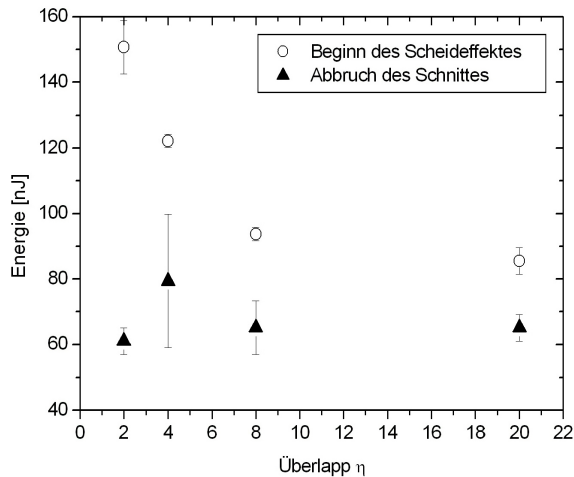


Abbildung 2.18: Schwellenergie für Einsetzen und Abbruch eines mäanderförmigen Schnittes in PMMA mit $\Delta = 1 \mu m$ und $R = 5 \text{ kHz}$

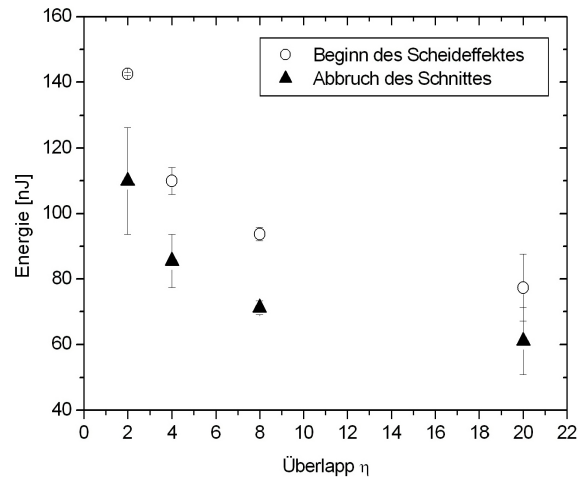


Abbildung 2.19: Schwellenergie für Einsetzen und Abbruch eines mäanderförmigen Schnittes in PMMA mit $\Delta = 4 \mu m$ und $R = 5 \text{ kHz}$

Für einen geringeren Überlapp $\eta = 2$ ($\eta\% = 50 \%$) ist deutlich mehr Energie notwendig, um einen Schnitt zu starten ($E_E = 150 \text{ nJ}$), als für einen höheren Überlapp ($E_E = 87 \text{ nJ}$ bei $\eta = 20$ ($\eta\% = 95 \%$)). Wird der Schnitt allerdings gestartet, ist die Abbruchgrenze

dafür für alle Überlappverhältnisse ungefähr gleich groß, $E_A \approx 65 \text{ nJ}$.

Vergrößert man den Bahnabstand Δ auf $4 \mu\text{m}$, ist keine Beeinflussung benachbarter Bahnen mehr vorhanden. Das bedeutet, dass lediglich ein eindimensionaler Schnitt erzeugt wird. Die Startenergie E_E (Abbildung 2.19) liegt für alle Überlappverhältnisse im Rahmen des Messfehlers ebenso hoch wie im Fall eines geringeren Bahnabstandes (Abbildung 2.18). Allerdings bricht der Schnitt schon bei wesentlich höherer Energie wieder ab. So reichen bei einem Überlapp von $\eta = 2$ schon $E_A = 110 \text{ nJ}$ nicht mehr aus, um einen Schnitt fortzusetzen. Insgesamt liegen die Werte für den Abbruch des Schnitts jeweils um 20 bis 30 nJ unter den Schwellen für das Starten eines Schnittes.

Wird nun der Überlapp nicht über eine Veränderung der Vorschubgeschwindigkeit v bei konstanter Repetitionsrate $R = 5 \text{ kHz}$ realisiert wie bisher, sondern die Vorschubgeschwindigkeit $v = 1000 \mu\text{m/s}$ konstant gehalten und die Repetitionsrate für einen kleineren Überlapp verringert, ergibt sich der in Abbildung 2.20 dargestellte Verlauf. Die

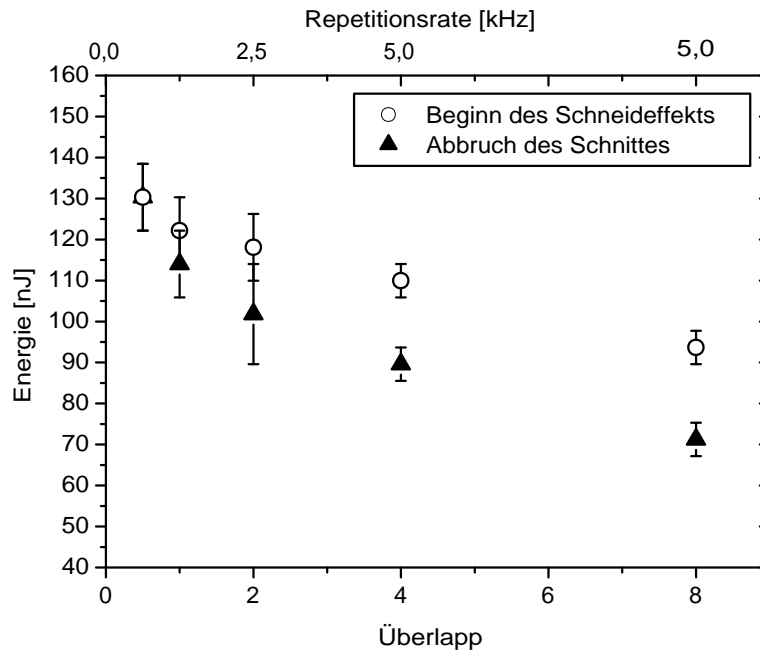


Abbildung 2.20: Schwellenenergie für Einsetzen und Abbruch eines 1D-Schnittes in PMMA; Überlapp bei gleicher Vorschubgeschwindigkeit $v_{\eta=1..4} = 1000 \mu\text{m/s}$ ($v_{\eta=8} = 500 \mu\text{m/s}$) über variable Repetitionsrate geregelt

Schwellwerte zum Beginn eines Schneideffekts sind wiederum vergleichbar mit den vorher gezeigten. Allerdings ist hier auffällig, dass insbesondere bei niedrigen Repetitionsraten, also bei einem großen räumlichen und zeitlichen Abstand zweier aufeinander folgender Pulse, der Schnitt bei Absenken der Energie nicht aufrecht erhalten werden kann. Es ergibt sich eine scharfe Schwelle bei $E_E = E_A = 130 \text{ nJ}$ für $R = 500 \text{ Hz}$. Für höhere Pulsfolgefrequenzen ist eine Schwellwertdifferenz messbar, die aber umso kleiner ausfällt, je niedriger die Repetitionsrate ist.

Eine mögliche Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten ist die räumliche Puls-zu-Puls-Beeinflussung. Werden sowohl Puls- als auch Bahnabstand so gewählt, dass zwei benachbarte Pulse sich deutlich überlappen, profitiert der zeitlich spätere Puls von der Veränderung, die der vorherige Puls erzeugt hat. Ein Durchbruch ist mit einer geringeren instantan eingebrachten Energie möglich. Die vorherige Schädigung ändert die lineare Absorption durch Veränderungen des Materials, wodurch es einfacher ist, Energie im Innern zu deponieren. Der Effekt in Abbildung 2.18 setzt sich also aus dem Pulsüberlapp η und dem Bahnabstand Δ zusammen. Dabei sorgt bei variablem Pulsüberlapp der konstante Bahnabstand dafür, dass sich die Abbruchenergie E_A nicht ändert. Vergrößert man nun den Bahnabstand Δ so weit, dass keine Beeinflussung benachbarter Bahnen mehr auftreten kann ($\Delta = 4$ in Abbildung 2.19), ist für die Differenz zwischen Startenergie E_E und Abbruchenergie E_A nur noch vom Pulsüberlapp innerhalb einer Bahn abhängig. Folglich variiert auch die Abbruchenergie mit dem Überlapp.

Dass die zeitliche Pulsfolge eine Rolle spielt, wird ausführlich im folgendem Abschnitt 2.3 behandelt. In Abbildung 2.20 wird aber schon deutlich, dass eine zu kleine Repetitionsrate den Effekt der Beeinflussung zunichte macht. Dort verstreicht für kleinen Überlapp (also große Spotabstände) zu viel Zeit, bevor der folgende Puls eingestrahlt wird, als dass dieser noch vom vorherigen profitieren könnte.

Abschließend zeigt Abbildung 2.21 die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines in $80 \mu\text{m}$ Tiefe in PMMA erzeugten Schnittes. Dabei wurde eine Energie von 130 nJ appliziert bei $R = 5 \text{ kHz}$, einem Vorschub von $v = 1,2 \text{ mm/s}$ und einem Bahnabstand $\Delta = 2 \mu\text{m}$. Einzelne Bahnen sind gut erkennbar. Dabei fällt eine Ungenauigkeit des Positioniersystems auf. Jeweils jede zweite Bahn (schwarze Pfeile) liegt tiefer als die dazwischen liegenden (weiße Pfeile). Das kommt daher, dass die verwendeten Mikropositio-

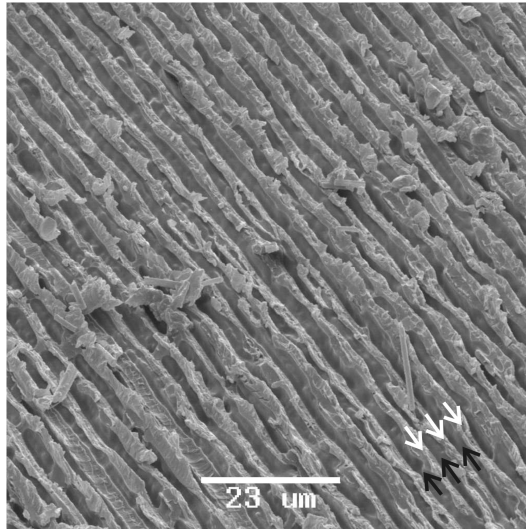


Abbildung 2.21: REM Aufnahme eines mäanderförmigen Schnitts in PMMA in $80 \mu\text{m}$ Tiefe mit 130 nJ Pulsenergie, $\Delta = 2 \mu\text{m}$; $\eta = 3,3$

nierische bei einer Richtungsumkehr einen leichten Versatz in Strahlrichtung aufweisen. Dadurch entstehen auch die starken Rippen auf der Oberfläche. Man kann auch erkennen, dass dieser Zwischenraum zweier Bahnen in gleicher Richtung, die also einen Bahnabstand von $2\Delta = 4 \mu\text{m}$ aufweisen, kleiner ist als die angenommene Schnittbreite. Folglich ist die Schädigungszone größer als der angenommene Fokussdurchmesser, wodurch sich der tatsächliche Überlapp der einzeln geschnittenen Bahnen geringfügig erhöht.

Abbildung 2.22 zeigt eine REM Aufnahme mit $E = 104 \text{ nJ}$ bei einer Repetitionsrate von $R = 1,25 \text{ kHz}$ und einem Überlapp von $\eta = 0,83$ und Bahnabstand $\Delta = 0,7 \mu\text{m}$. Es zeigt sich durch den verringerten Bahnabstand eine wesentlich homogenere Fläche als zuvor. Einzelne Bahnen sind nicht mehr zu erkennen und auch die Ausschnittsvergrößerung zeigt eine gleichmäßige Oberfläche.

2.3 Einfluss der Pulsfolgefrequenz

Wie sich im vorhergehenden Abschnitt schon gezeigt hat, ist der Einfluss der Repetitionsrate auf die Schwellenergie von Bedeutung. Im Folgenden wird der Einfluss der Pulsfolgefrequenz auf die Schwellwerte für einen laserinduzierten optischen Durchbruch aufgrund der Reproduzierbarkeit und besseren Detektierbarkeit in PMMA vorgenommen.

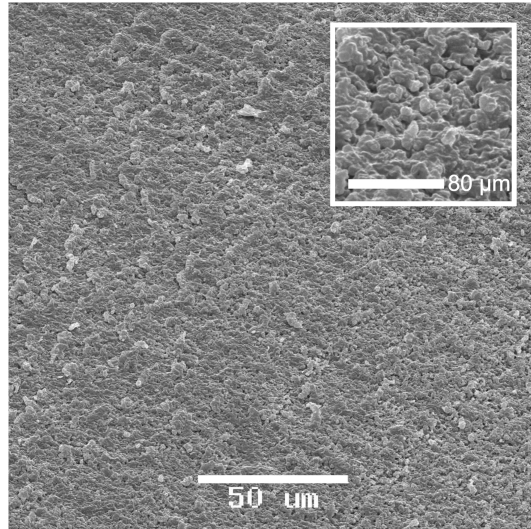


Abbildung 2.22: REM Aufnahme eines mäanderförmigen Schnitts in PMMA mit $\eta = 0,83$ und $\Delta = 0,7 \mu\text{m}$; $E = 104 \text{ nJ}$

Dabei wurde der in Abschnitt 2.2 verwendete Mikroskopaufbau mit dem 20-fach ZEISS Objektiv mit NA 0,6 verwendet.

Für Repetitionsraten bis 5 kHz wurde der in Abschnitt 2 beschriebene Laser verwendet. Die Repetitionsrate wurde dabei in 19 Stufen von 5 kHz abwärts bis auf 1 Hz variiert. Die Schwellenergie wurde ermittelt, indem mittels Beobachtung durch das Mikroskop eine Schädigung festgestellt werden konnte. Aufgrund von kleinen Inhomogenitäten im Material und Schwankungen in der Laserleistung, sowie wegen der extrem geringen Unterschiede in der Schwellenergie für ähnliche Repetitionsraten wurde die Schwelle wie folgt ermittelt: Beginnend mit der maximalen Repetitionsrate wurde die Schwellenergie ermittelt, indem die Laserleistung sukzessive erhöht wurde. Anschließend wurde bei gleicher mittlerer Laserleistung lediglich ein Bruchteil der Pulse auf die Probe appliziert. Die Repetitionsrate wurde damit verringert, wobei zwar die Pulsenergie gleich blieb, aber nicht die eingestrahlte mittlere Leistung. Die Pulsenergie reichte nun nicht mehr aus, um einen optischen Durchbruch zu erzielen. Es wurde nun auf zwei Arten verfahren. Zum einen wurde eine gewisse Zeit gewartet, ob durch Akkumulation von aufeinander folgenden Pulsen ein Durchbruch und eine makroskopische Schädigung detektiert werden konnte. Auf diese Weise konnte teilweise noch nach Einstrahlzeiten von 55 s erstmalig eine Schädigung bei gegebener Pulsenergie erzeugt werden. Zum anderen wurde die Pulsenergie erhöht,

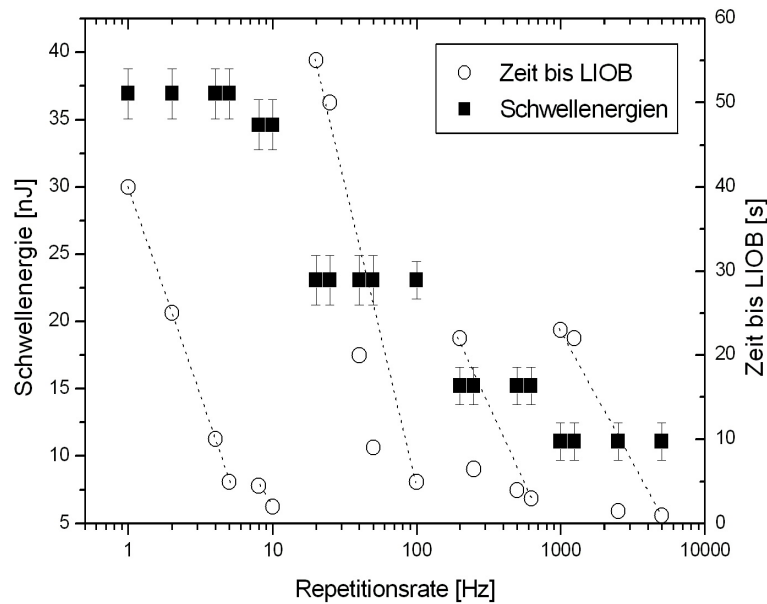


Abbildung 2.23: Schwellwerte in Abhängigkeit der Repetitionsrate für weniger als 5 kHz

um so einen instantanen Durchbruch herbei zu führen. In der Praxis erwies sich eine Kombination aus beiden Verfahren als am besten geeignet, um die Abhängigkeit insbesondere bei niedrigen Repetitionsraten aufzunehmen. In Abbildung 2.23 ist das Ergebnis dargestellt.

Der Graph beinhaltet sowohl die gemessenen Schwellenergien (linke Ordinate, schwarze Quadrate) als auch die notwendige Einstrahlzeit, um bei gegebener Pulsenergie einen optischen Durchbruch herbeizuführen (rechte Ordinate, weiße Kreise). Die noch eingezeichneten gestrichelten Linien sind zur Verdeutlichung des Ansteigens der Einstrahldauer bis zum optischen Durchbruch bei fester Pulsenergie. Es wird deutlich, wie (von rechts nach links betrachtet) mit sinkender Repetitionsrate die Schwellenergie ansteigt. Das stufenförmige Verhalten wird dabei durch die unterschiedlich lange Einstrahldauer teilweise nivelliert. So steigt die Schwellenergie von 10 nJ bei 5 kHz bis auf deutlich über 35 nJ bei 1 Hz Repetitionsrate an.

Gleichzeitig liegt aber eine unterschiedlich lange Bestrahlungsdauer vor. Das bedeutet, dass durchaus unterschiedlich viel Energie insgesamt ins Material eingebracht worden ist.

Abbildung 2.24 zeigt die eingebrachte Gesamtenergie in Abhängigkeit der Repetitionsrate, die zum Erzielen eines sichtbaren Defekts notwendig war. Dabei ist vor allem die

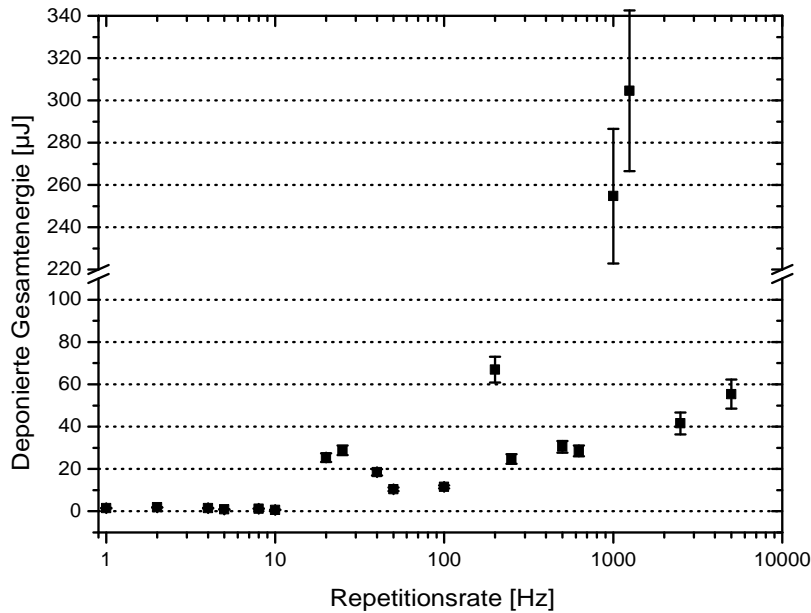


Abbildung 2.24: Gesamte deponierte Energie pro Durchbruchvolumen als Multiplikation aus Einstrahldauer und Repetitionsrate über der verwendeten Repetitionsrate für einen Durchbruch in PMMA bei den Energien und Zeiten wie in Abbildung 2.23

Tendenz auffällig, dass die Gesamtenergie zu niedrigen Repetitionsraten hin abnimmt. Während bei Repetitionsraten im Kilohertz-Bereich noch Energien von etwa $50 \mu\text{J}$ notwendig sind, müssen für wenige Hertz Pulsfolgefrequenz unter $10 \mu\text{J}$ eingebracht werden.

Die scheinbare Widersprüchlichkeit lässt sich vermutlich mit dem Effekt einer Inkubation erklären. In Gläsern wurde Inkubation durch Defekte oder Farbzentrenbildung vielfach nachgewiesen [Ito 89, Dav 96, Ros 99, Cha 03]. In biologischem Gewebe spricht man von Photochemie [Vog 05], also einer chemischen Veränderung der enthaltenen Moleküle durch Laserbestrahlung unterhalb der Durchbruchsschwelle für einen Einzelpuls. Plasma beziehungsweise freie Elektronen sind nicht langlebig genug ($\tau = 40 \text{ ps}$), um bei diesen Repetitionsraten noch Einfluss auf nachfolgende Ereignisse haben zu können. Folglich muss der Effekt eine Veränderung der Absorptionseigenschaften des Materials sein. Diese

Effekte sind hochgradig nichtlinear und treten daher bei höheren Pulsenergien wesentlich deutlicher auf als bei niedrigen. So können die Vorgängerpulse bei wenigen Hertz Pulsfolgefrequenz durch ihre deutlich höhere Energie weitaus stärker zu einer Absorptionsveränderung beitragen, als das mit den Pulsenergien für höhere Repetitionsraten der Fall ist. So ist es denkbar, dass z.B. die Photochemie durch eine Reaktion mit freien Elektronen hervorgerufen oder in Gang gebracht wird. Dabei ist klar, dass ein Laserpuls mit einer höheren Energie mehr freie Elektronen und somit reaktionsfreudige Radikale erzeugt, als ein Puls, der mit weniger Energie bei einer höheren Repetitionsrate eingestrahlt wird.

Die geringere Schwellenergie aus Abbildung 2.23 wird dadurch allerdings nicht erklärt. Es sollte erwartet werden, dass nach einer gewissen Zeit und einer Akkumulation von genügend Pulsen auch mit wenigen Hertz Repetitionsrate mit Energien um 10 nJ ein Defekt erzielt werden sollte. Dies war aber nicht experimentell feststellbar. Am wahrscheinlichsten ist eine Regenerierung des Materials, die auf Zeitskalen im Millisekundenbereich abläuft; sei es das Einfangen freier Radikale oder das vollständige Erkalten nach dem Einstrahlen eines Pulses.

Um dieses Absenken der Pulsenergie weiter zu untersuchen, wurde für Repetitionsraten von 40 kHz bis 2 MHz ebenfalls die Schwellenergie bestimmt. Es kam als Strahlquelle ein System der Firma KAPTEYN-MURNANE LABORATORIES (KML, Boulder, USA) zum Einsatz. Es handelt sich dabei um das CASCADE System, einen Femtosekunden-Oszillator. Bei dem System kann über *cavity-dumping* die Repetitionsrate variiert werden. Das System basiert auf einem Titan:Saphir-Laser. Gepumpt wird mit einem Argon-Ionen-Laser oder einem Verdi-System, Firma COHERENT (Santa Clara, USA) mit 10 W beziehungsweise 5 W. Der Cascade besteht aus einem gefalteten Resonator und einer Prismenanordnung zur Dispersionskompensation. Dabei passiert der Strahl auch einen akusto-optischen Modulator (AOM). Über die Beugung am AOM können Pulse über einen weiteren Spiegel aus dem Resonator ausgekoppelt werden. Dabei ist die Pulsfolgefrequenz über die Modulation des AOM einstellbar. Die Zentralwellenlänge liegt bei 800 nm, die spektrale Bandbreite beträgt über 60 nm, womit sich rechnerisch eine minimale Pulsdauer von etwa 15 fs ergibt. Spezifiziert ist das System mit sub-15 fs Pulsen bei einer garantierten Pulsenergie von über 25 nJ.

Abbildung 2.25 zeigt die Ergebnisse der Schwellwertuntersuchung. Aufgetragen ist die Energie, bei der unter Beobachtung mit dem Mikroskop instantan eine Schädigung sichtbar wurde. Zu erkennen ist die Abnahme der Schwellenergie mit zunehmender Repeti-

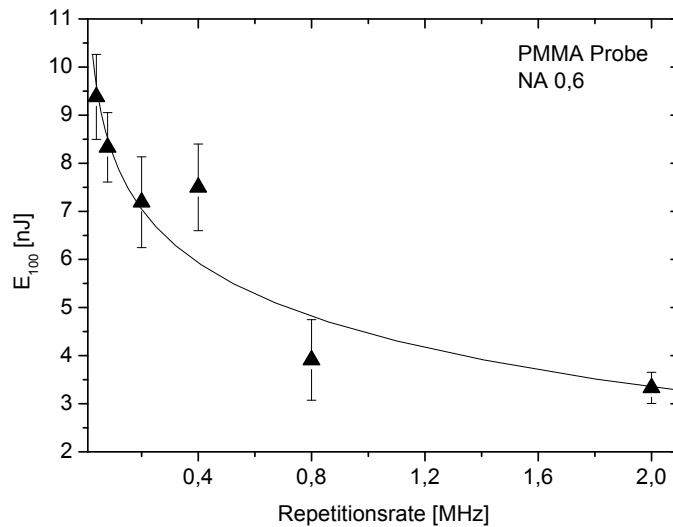


Abbildung 2.25: Abhängigkeit der Schwellenergie von der Repetitionsrate für einen optischen Durchbruch in PMMA

tionsrate von beinahe 10 nJ bei lediglich 40 kHz Repetitionsrate auf knapp über 3 nJ bei 2 MHz. Dabei ist zu beachten, dass es sich nicht um akkumulierte Energien handelt, sondern um Energien, bei denen instantan (innerhalb weniger Zehntelsekunden) eine Schädigung im Material hervorgerufen wird. Eine Darstellung der Gesamtenergie ist daher nicht möglich.

Obwohl die beiden vorherigen Ergebnisse mit unterschiedlichen Lasersystemen erzielt wurden, bietet sich ein Vergleich dennoch an. Um die Ergebnisse mit niedrigen Repetitionsraten und unterschiedlich langer Einstrahldauer vergleichbar zu machen, wurde angenommen, dass ein stetiger und differenzierbarer Verlauf der Schwellenergieabhängigkeit vorliegt. Die aufgezeichneten Stufen wurden daher geglättet, in dem die Energiedifferenz der einzelnen Stufen zu einander durch die maximale Einstrahlzeit geteilt wurde, die nötig war, einen Durchbruch zu erzielen. So kann als Näherung eine stufenlose Kurve errechnet werden, die die notwendigen Pulsenergien zum instantanen Durchbruch wiedergibt. In

Abbildung 2.26 sind nun die Ergebnisse beider Systeme über einer logarithmischen Skala aufgetragen.

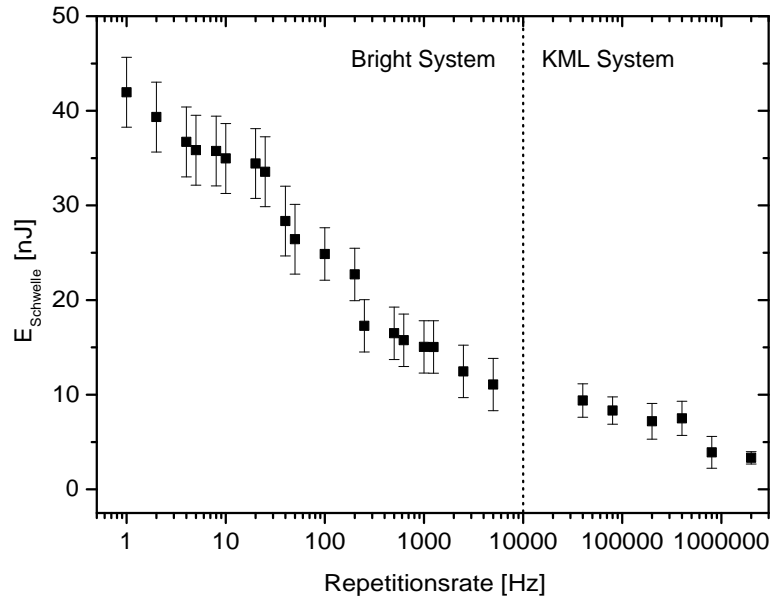


Abbildung 2.26: Abhängigkeit der Schwellenergie von der Repetitionsrate für einen optischen Durchbruch in PMMA

Deutlich wird der Abfall der für einen laserinduzierten optischen Durchbruch benötigten Pulsenergie von über 40 nJ auf unter 4 nJ, also eine Reduzierung von über einer Größenordnung. Die geringere Fokussierung im Bereich höherer Repetitionsraten, verursacht durch den geringeren Strahldurchmesser des KML-Systems, wird dabei kompensiert durch die deutlich geringere Pulsdauer. Allerdings muss bezweifelt werden, dass hinter den langen Glaswegen des Mikroskopobjektivs die Pulsdauer erhalten geblieben ist. Vielmehr sollten die Pulse aufgrund von Dispersion verlängert worden sein.

Zusammenfassend kann beim Schwellverhalten von Laserpulsen mit unterschiedlichen Repetitionsraten gesagt werden, dass eine Erhöhung der Repetitionsrate die benötigte Schwellenergie für einen optischen Durchbruch, genauer, für die Erzeugung einer Schädigung im Material herabsetzt. Dabei ist die unmittelbare Folge von Pulsen dafür verantwortlich, dass eine Akkumulation der Einzelpulsenergien zur Schädigung führt und so die

Schwellenergien um bis zu eine Größenordnung reduziert werden können. Insbesondere im Bereich ab einigen 10 kHz ist dieser Effekt sicher auf akkumulierte Wärme im Material zurückzuführen, wie es bereits vielfach in Glas nachgewiesen wurde [Scf 03, Eat 05, Gat 06]. Die Schneideeffizienz, ablesbar an der ansteigenden eingebrachten Gesamtenergie, nimmt dabei allerdings ab.

3 Anwendung von fs-Lasern mit hohen Repetitionsraten

Um die Erkenntnisse und Effekte des vorherigen Kapitels zur Anwendung in der Ophthalmologie zu überführen, ist im folgenden Kapitel die Behandlung von Schweinehornhaut mit einem hochrepetierenden Femtosekunden-Lasersystem beschrieben. Die Behandlung von Hornhaut wurde gewählt, weil in diesem Bereich die größten Vergleichsmöglichkeiten bestehen [Mam 02, Hei 02]. Darüber hinaus ist die Kontrollierbarkeit bei einem Hornhautschnitt wesentlich besser gegeben als bei zum Beispiel Schnitten im Innern der Linse. Der erzeugte Schnitt kann geöffnet und die Präzision mittels rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen analysiert werden.

Zunächst wird ein Schnitt noch mit dem in Abschnitt 2 beschriebenen Lasersystem und dem in Abschnitt 2.2 vorgestellten Mikroskopaufbau erzeugt. Dabei geht es vor allem um die Möglichkeit, durch starke Fokussierung im Nanojoulebereich Gewebe schneiden zu können.

Im folgenden Abschnitt wird das verwendete Lasersystem und der benötigte Aufbau beschrieben, um die Schnitte im Innern der Hornhaut zu erzeugen. Anschließend werden im zweiten Abschnitt die Ergebnisse vorgestellt.

3.1 Erzeugung eines cornealen Flaps mit Nanojoule Pulsenergien

Als Ergänzung zu den Arbeiten von Heisterkamp [Hei 00] und König [Kön 04b] wurde eine Energie im Nanojoule Bereich gewählt, aber die Repetitionsrate nach wie vor im unteren

Kilohertzbereich belassen. Es soll so gezeigt werden, dass eine starke Fokussierung allein ausreicht, um Gewebe mit niedrigen Energien zu schneiden.

Das BRIGHT System lieferte dafür bei 5 kHz Repetitionsrate und einer Pulsdauer von 125 fs eine mittlere Leistung von 0,3 mW, also eine Pulsenergie von nur 60 nJ. Als Fokussieroptik wurde wiederum das ZEISS 20-fach NA 0,6 Objektiv verwendet und zum Abrastern die in Abschnitt 2.2 beschriebene Mikropositioniereinheit. Es wurde eine trepanierte Schweinecornea auf einen speziellen Objektträger aufgebracht. Die Dicke des Objektträgers betrug dabei im Bereich der Bearbeitung nur 170 μm .

Der Schnitt wurde mäanderförmig abgerastert, so wie in Abbildung 2.16 gezeigt. Der Bahnabstand betrug 0,8 μm und der Pulsüberlapp $\eta = 4$. Es wurde eine Fläche von 1,5 mm mal 1,5 mm in einer Schweinehornhaut in einer Tiefe von 80 μm bearbeitet. Zuerst wurde der Schnitt in der Tiefe erzeugt, dann ein Rand bis zur Hornhautoberfläche mit einer leicht erhöhten Energie von etwa 90 nJ geschnitten. Dieses Vorgehen ist notwendig, da die Schnitte bei dieser starken Fokussierung so fein sind, dass ein anschließendes Öffnen selbst mit chirurgischen Instrumenten kaum möglich ist. Darüber hinaus diffundieren mögliche kleine Gasblasen bei weniger Energie schneller und der Schnitt ist schon wenige Sekunden nach dem Bearbeiten nicht mehr sichtbar (vergleiche Abschnitt 5.5).

Unter Beobachtung durch das Mikroskop war der Schnitt während der Bearbeitung stets gut sichtbar. Teilweise wurden sogar große Gasblasen beobachtet, was auf zu viel Energie hinweist. Nach der Bearbeitung war der Schnitt nach spätestens einer Stunde nicht mehr zu erkennen. Alle Flaps waren gut zu öffnen. Die Abbildungen 3.1 und 3.2 zeigen eine REM Aufnahme eines geöffneten Flaps.

In der rechten unteren Ecke von Abbildung 3.1 ist der Bereich, in der mit den chirurgischen Instrumenten der Flap geöffnet wurde, noch zu erkennen. Der Flap ließ sich, nachdem ein Ansatzpunkt gefunden war, problemlos und ohne Kraftaufwand öffnen. Dies deutet auf ein vollständiges Trennen des Gewebes am Flapboden hin. Der Boden des Schnittes ist sehr gleichmäßig und eben. Der corneale Lappen selbst ist aufgrund der Fixierung zur Präparation für die REM Aufnahmen geschrumpft und deutlich kleiner als die Schnittfläche. An ihm scheinen einzelne Bahnen der Mäanderform noch erkennbar zu sein. Allerdings sind diese Streifen deutlich größer, als die in der Mäanderform abgefahrenen Strukturen, so dass dies nicht auf den in Abschnitt 2.2 schon beschriebenen

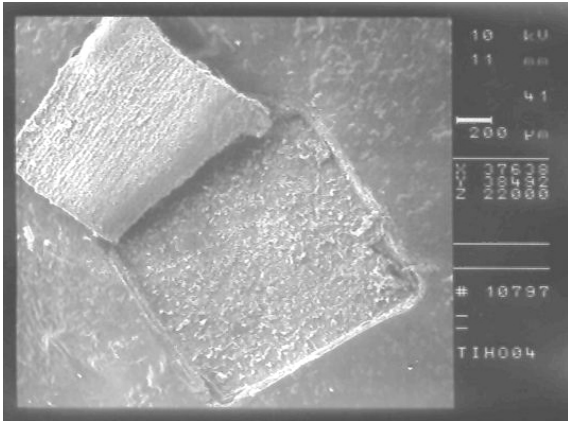


Abbildung 3.1: REM Aufnahme eines cornealen Lappens erzeugt mit 60 nJ Pulsenergie

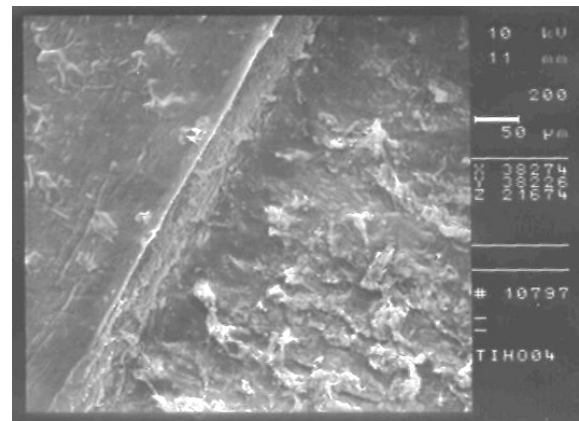


Abbildung 3.2: Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 3.1, zu erkennen die saubere und scharfe Schnittkante und der gleichmäßige Boden des Schnitts

Versatz der Mikropositioniertische hindeutet. Sie sind vielmehr auf Schwankungen in der Laserleistung zurückzuführen. Wird eine höhere Leistung appliziert, wächst das Volumen des optischen Durchbruchs und verursacht so dickere Schnittebenen, also dickere Bahnen in der Mäanderform.

In der Vergrößerung (Abbildung 3.2) wird die scharfe und saubere Schnittkante, sowie der gleichmäßig geschnittene Boden des Schnittes sichtbar. An den Kanten des Schnittes sind einzelne Gewebeschichten noch auszumachen, was ein Hinweis darauf ist, dass keine übermäßige thermische Belastung des Gewebes stattgefunden hat, die das Gewebe hätte koagulieren können.

3.2 Hochrepetierendes Lasersystem und Aufbau

Um Experimente mit mehrdimensionalen Schnitten mit einem hochrepetierenden Ultrakurzpulslaser durchführen zu können, müssen andere Anforderungen an die Scaneinheit als bei geringen Pulsfolgefrequenzen gestellt werden.

Als Lasersystem wurde dabei das kommerziell erhältliche System T-PULSE 200, Firma AMPLITUDE SYSTEMES (Pessac, Frankreich) verwendet. Dabei wird als laseraktives Ma-

terial ein Ytterbium dotierter Kristall direkt von Laserdioden gepumpt. Bei einer Repetitionsrate von 9,55 MHz werden Pulse von bis zu 270 nJ erzeugt. Die spektrale Pulsbreite beträgt 3,5 nm, was zu einer rechnerischen Pulsdauer von 330 fs führt.

Da bei einer Applikation von Pulsen mit Repetitionsraten im Megahertzbereich das Konzept eines Galvanometerscanners nicht mehr verfolgt werden, ein Bewegen des zu bearbeitenden Bereichs aber ebenfalls nicht schnell genug möglich ist, wird zur Separierung der Pulse ein Polygonscanner eingesetzt. Dabei wird ein Polygonscanner mit 8 Facetten der Firma LINOS AG MEDICAL TECHNOLOGIES verwendet. Die Scanlinienfrequenz von 1 kHz wird bei einer Rotationsfrequenz von 7500 U/min erreicht. Mit den Scanlinien wird das zu bearbeitende Areal mäanderförmig, wie in Abbildung 2.16 gezeigt, abgerastert (siehe den folgenden Abschnitt). Dieser Linienscan wurde mit einem Zeiss Mikroskopobjektiv mit NA 0,6 und zwanzigfacher Vergrößerung durch ein Kontaktglas fokussiert. Dabei können Fokusgrößen von etwa einem Mikrometer Durchmesser erreicht werden. Um den Linienscan in der Probe zu verfahren, wird diese auf einem 2-Achspositioniersystem befestigt, das neben dem Augenhalter auch das Kontaktglas umfasst. Die Positionierung erfolgt dabei durch den Kreuz-Durchlicht-Tisch KDT-50-LM-30-LM, Firma FEINMESS (Dresden, Deutschland) angetrieben durch zwei Piezoantriebe HR4, Firma NANOMOTION (Yokneam, Israel). Diese erlauben eine Positioniergenauigkeit weit besser als 200 nm bei Verfahrgeschwindigkeiten im Bereich mehrerer Zentimeter pro Sekunde.

Das Prinzip dieses Antriebes ist in Abbildung 3.3 verdeutlicht. Dabei wird ein Piezokristall in longitudinale und transversale Schwingungen versetzt. Ein damit verbundenes Kontaktstück (*friction tip*) beschreibt somit eine elliptische Bahn und kann über Reibung einen mit einer Reibschiene (*friction bar*) versehenen Verschiebetisch antreiben. Die Spannung für die Schwingung des Piezokristalls liegt dabei im Ultraschallbereich und erlaubt so eine schnelle Schubbewegung des Tisches ($v_{\text{scriptsize max}} \geq 100 \text{ mm/s}$), auch wenn der Vorschub pro Umlauf der Ellipse sehr klein ist.

Abbildung 3.4 zeigt schematisch den Aufbau zum Schneiden mit hochrepetierenden Lasern innerhalb eines enukleierten Auges. Vom Laseroszillator werden die ultrakurzen Pulse durch den schnell rotierenden Polygonscanner auf einem Linienscan verteilt. Der Duty-Cycle, das Verhältnis von nutzbarem Ablenkwinkel zum Gesamtablenkwinkel beträgt hier knapp 69 %. Diese Scanlinie wird nun erst kollimiert und dann über das Mikroskopobje-

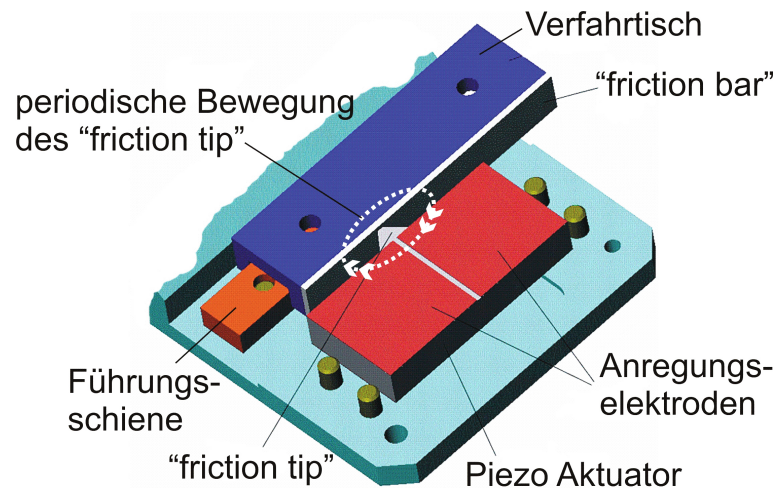


Abbildung 3.3: Prinzip des Antriebes der Piezomotoren von NANOMOTION

tiv in die Probe fokussiert. Die Probe selbst kann über die beschriebenen Verfahrtische relativ zum Linienscan bewegt werden. Der Schnitt an der Hornhaut wird schließlich so geführt, dass die abgerasterte Fläche größer ist als der Durchmesser der Applanation der Hornhaut. Ein grundlegender Vorteil dieser Methode ist es, dass kein Verfahren oder Scannen in axialer (z -)Richtung erfolgen muss. Allein durch den Schnitt in einer definierten Tiefe unterhalb des Kontaktglases ergibt sich ein der Applanation folgender runder Schnitt. Die Vergrößerung in Abbildung 3.4 verdeutlicht diese Schnittweise.

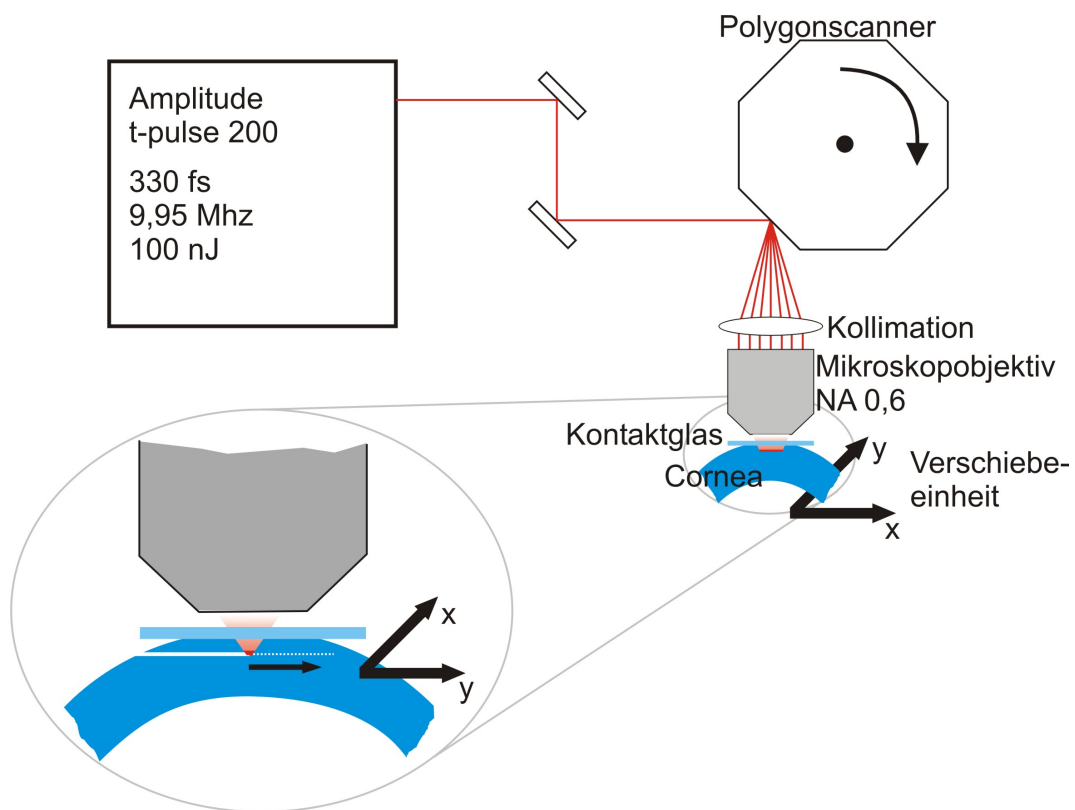


Abbildung 3.4: Schematischer Aufbau zum Schneiden von exenukleierten Augen mittels Polygonscanner und hochrepetierendem Ultrakurzpulslaser

3.3 Schnitterzeugung in Cornea mit Megahertz Pulsfolgefrequenz

Pulsfolgefrequenz

Mit dem im vorherigen Abschnitt beschriebenen Aufbau wurden in Schweinecornea Schnitte erzeugt. Dabei wurden Scanlinien von etwa $800\ \mu\text{m}$ Länge mit einem Pulsüberlapp von $\eta_{\text{Puls}} \approx 12$, also $\eta_{\%} \approx 91,7\ \%$ appliziert. Mit diesen wurde eine Fläche von $8\ \text{mm}$ mal $10\ \text{mm}$ in einer Tiefe von etwa $100\ \mu\text{m}$ abgerastert. Um die Fläche komplett zu schneiden, wurden die Scanlinien mit einem Abstand von $500\ \text{nm}$ nebeneinander platziert (Linienüberlapp $\eta_{\text{Linie}} = 2$) und die erzeugten Bahnen mit einem großen Überlapp von $77,5\ \%$ beziehungsweise $\eta_{\text{Streifen}} = 4,4$. Abbildung 3.5 verdeutlicht die Verwendung der Begriffe Pulsabstand, Scanlinienabstand und Bahnenüberlapp. Als Pulsenergie wurden $105\ \text{nJ}$

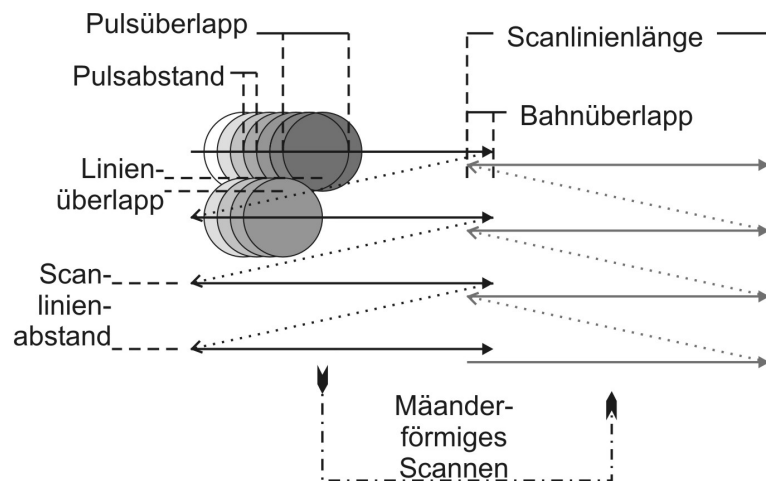


Abbildung 3.5: Schema der flächenhaften Schnitterzeugung mittels eines Polygonscanners; Erklärung der verwendeten Begriffe

appliziert. Die Anwendung dauert so insgesamt etwa 2 Minuten.

Abbildung 3.6 zeigt einen Schnitt innerhalb der Hornhaut im enukleierten Schweinebulbus. Der Schnitt war unmittelbar nach der Bearbeitung anhand einer Vielzahl von kleinen, gleichmäßig verteilten Blasen gut sichtbar (Abbildung 3.7). Der so generierte Hornhautlappen (*Flap*) ließ sich mit einem ophthalmologischen Spatel sehr gut und leicht öffnen (Abbildung 3.8). Die Vielzahl der Blasen deutet jedoch eher auf zu viel eingebrachte Energie hin.

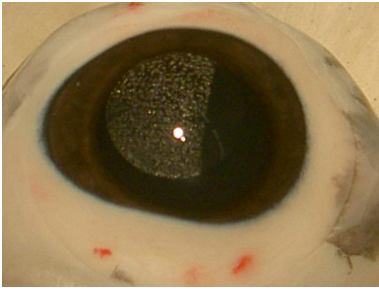


Abbildung 3.6: Aufnahme eines Flaps erzeugt mit 9,55 MHz Repetitionsrate und 105 nJ Pulsenergie

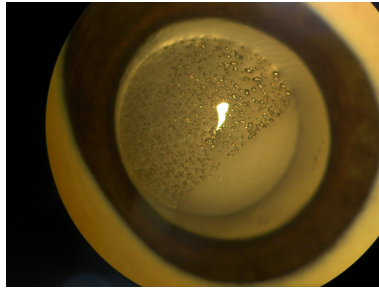


Abbildung 3.7: Gleichmäßige Anordnung von resistenten Gasblasen in der Schnittebene

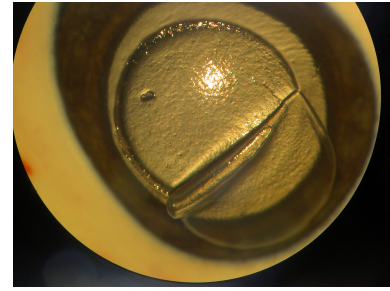


Abbildung 3.8: Geöffneter Flap

Im Folgenden sind einige rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen dargestellt, um die Schnittqualität und Präzision zu überprüfen. Abbildung 3.9 zeigt einen Überblick über den erzeugten cornealen Lappen. Gut zu erkennen ist die makroskopisch glatte, eben-

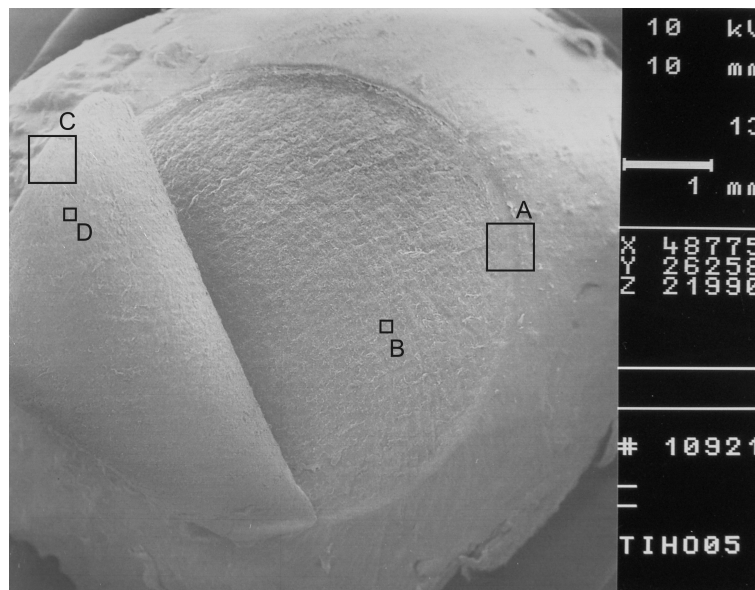


Abbildung 3.9: REM Aufnahme des erzeugten cornealen Lappens in der Übersicht bei 13-facher Vergrößerung

mäßige Oberfläche. Da der Flap ohne expliziten Rand geschnitten wurde, ist im rechten unteren Bereich der stufenlose Übergang von der äußeren Hornhautschicht (*Epithel*) zum inneren Hornhautgewebe (*Stroma*) sichtbar. Auch die Unterseite des Flaps ist in der

Übersicht eben und gut geschnitten.

In Abbildung 3.10 ist Ausschnitt (A) aus Abbildung 3.9 mit 100-facher Vergrößerung dargestellt. Zu sehen ist der Übergang von der Oberseite der flachen, intakten Epithelzellen in der rechten Hälfte über die Epithelzellen (dunklerer, strukturloser Streifen) zum Stroma am linken Bildrand. Der Fokus wurde von außen waagrecht ins Gewebe geführt. So ergibt sich dieses Schnittbild der Gewebeschichten der Augenhornhaut. Allerdings sind sowohl in der Epithelschicht, als auch im Stroma keinerlei Zellstrukturen mehr erkennbar. Eine weitere Vergrößerung (Ausschnitt B) kann in Abbildung 3.11 Anhaltspunkte dafür geben. In 1000-facher Vergrößerung ist das Stroma des Schnittbodens gezeigt. Es ist vor

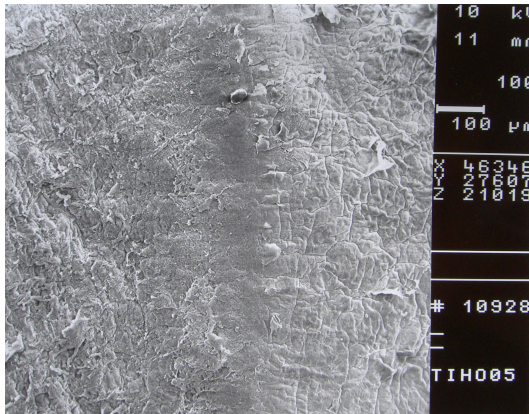


Abbildung 3.10: Ausschnittsvergrößerung A aus Abb. 3.9, Übergang von Epithel (rechts) zu Stroma (links) bei 100-facher Vergrößerung

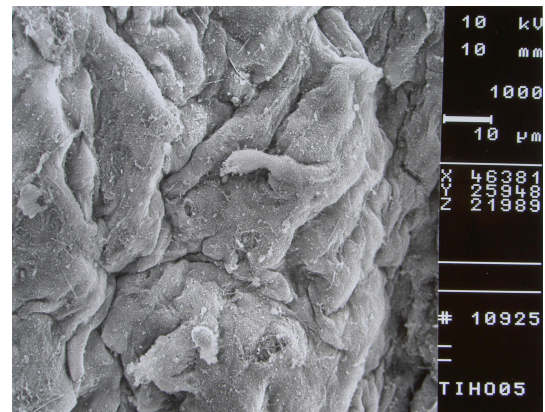


Abbildung 3.11: Ausschnittsvergrößerung B aus Abb. 3.9, Stroma im Bereich des Schnittbodens

allem eine starke Verschmelzung der einzelnen Kollagenfibrillen im Stroma erkennbar.

Die Schnittkante des Flaps selbst ist in Abbildung 3.12 (Ausschnitt (C) in Abbildung 3.9) dargestellt. Sehr gut sind an der äußersten linken Kante flache Epithelzellen erkennbar. Diese werden gefolgt von senkrechten Strukturen im Epithel, die weit weniger verschmolzen sind als die in Abbildung 3.10. Auch die Struktur des Stromas zeigt deutlich weniger Verschmelzungen. Diese wird in der Ausschnittsvergrößerung (D) Abbildung 3.13 noch deutlicher. Zwar sind auch hier Kollagenfibrillen miteinander verschmolzen, der Grad der thermischen Schädigung ist aber wesentlich geringer.

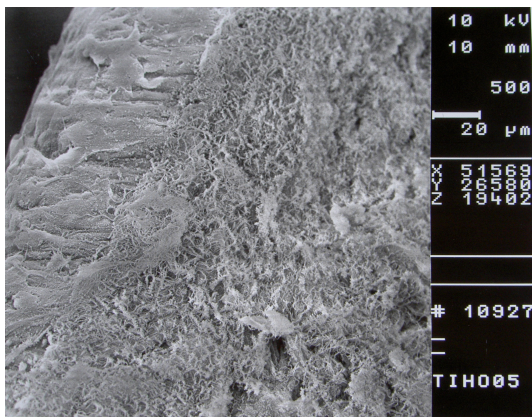


Abbildung 3.12: Ausschnittsvergrößerung C aus Abb. 3.9, Übergang von Epithel (links) zu Stroma (rechts) bei 100-facher Vergrößerung im Bereich der Flapkante

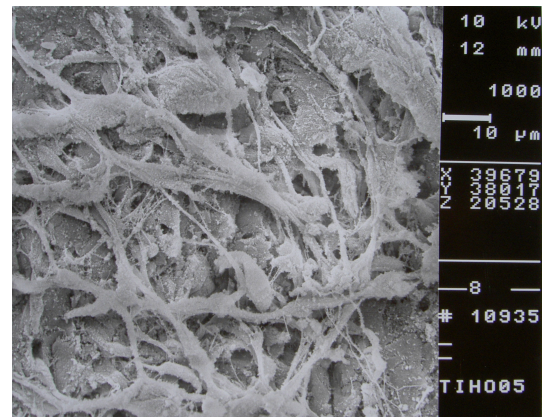


Abbildung 3.13: Ausschnittsvergrößerung D aus Abb. 3.9, Stroma im Bereich des geöffneten Flaps

4 Einführung in die Möglichkeiten der Presbyopiebehandlung

Neben der in Kapitel 3 gezeigten grundsätzlichen Möglichkeit der Verwendung hochrepetierender Ultrakurzpulslasersysteme soll hier ein neues Anwendungsgebiet der Ophthalmologie für den Femtosekundenlaser erschlossen werden: die Presbyopie, oder Altersweitsichtigkeit. Das Auge des Menschen besitzt wie das vieler anderer Säugetiere die Fähigkeit zur Akkommodation. Darunter versteht man die Fähigkeit, die optisch relevanten Bestandteile so zu modifizieren, dass Objekte sowohl in der Ferne, als auch in der Nähe scharf abgebildet werden können. Im folgenden Kapitel soll auf die für die Akkommodation verantwortlichen Bestandteile des Auges eingegangen werden. Es wird auf den Alterungsprozess dieser Organe und ihren unmittelbaren Einfluss auf die Akkommodation eingegangen. Darüber hinaus werden derzeitige Therapiemöglichkeiten diskutiert, die den altersbedingten Akkommodationsverlust, die so genannte Altersweitsichtigkeit oder Presbyopie aufhalten oder korrigieren können.

4.1 Optisches System: Auge

Die Fähigkeit des Menschen zu Sehen beruht auf der Abbildung von Gegenständen über ein Linsensystem im vorderen Bereich des Augapfels durch den Glaskörper auf die Netzhaut. Die äußere Gestalt des Auges ist nahezu sphärisch. Die äußere Schicht bilden die Lederhaut (*Sclera*) im hinteren und mittleren Bereich, sowie die Hornhaut (*Cornea*) im vorderen Bereich (Abbildung 4.1). Der Übergangsbereich zwischen undurchsichtiger Lederhaut (*Sclera*) und transparenter Hornhaut ist der so genannte vordere Limbus.

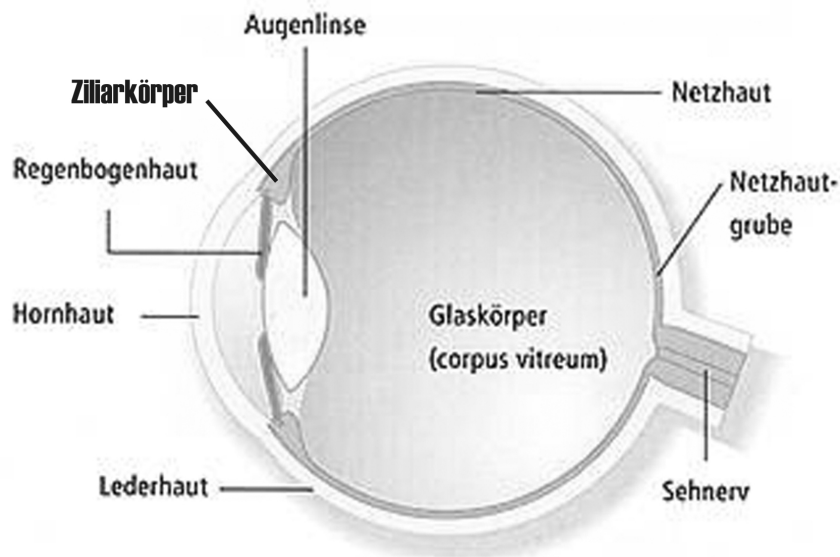


Abbildung 4.1: Skizze des menschlichen Auges mit den wichtigsten Bestandteilen

Die mittlere Augenhaut (*Uvea*) besteht aus der Aderhaut (*Chorioidea*), dem Ziliarkörper (*Corpus ciliare*) und der Regenbogenhaut (*Iris*) [BeS 99]. Die Aderhaut dient vorwiegend der Ernährung des Augapfels. Der Ziliarkörper befindet sich im vorderen Drittel des Auges, dicht am Limbus. Er erfüllt zwei wichtige Funktionen. Zum einen ist er als Ringmuskel, von dem dünne Fäden (Zonulafasern) zur Augenlinse (*Lens cristallina*) führen, maßgeblich an der Akkommodation (siehe Abschnitt 4.2) beteiligt. Zum anderen ist die äußere Schicht (*Epithel*) des Ziliarkörpers die Bildungsstätte des Kammerwassers [Ber 99]. Als variable Aperturblende dient die Regenbogenhaut, die je nach Lichteinfall ihre Eintrittspupille anpasst.

Zur innersten Augenhaut zählen die Pigmentschicht und die Netzhaut (*Retina*). Pigmentschicht und Aderhaut sind fest miteinander verbunden. Die Netzhaut hingegen wird nur durch den Druck des gallertartigen, den Auginnenraum füllenden Glaskörpers (*Corpus vitreum*) fest an die Pigmentschicht gedrückt. Die Netzhaut enthält die Zapfen und die Stäbchen, die die optischen Reize in Nervenimpulse umwandeln. Die Zapfen sind für das Farbsehen am Tage verantwortlich und reagieren erst bei höheren Lichtintensitäten. Die Stäbchen hingegen sind sehr lichtempfindlich und ermöglichen so das Sehen in der Dämmerung und bei Dunkelheit. Der Fleck des schärfsten Sehens befindet sich in der Mitte

der Netzhautgrube (*Fovea centralis*) und wird auch gelber Fleck (*Macula lutea*) genannt. Dort ist die Konzentration an Zapfen am höchsten. In Richtung des einfallenden Lichts gesehen, besteht das brechende System des Auges aus Hornhaut, Kammerwasser, Augenlinse und Glaskörper. Die Bildentstehung im Auge geschieht in erster Linie durch die Brechkraft von Hornhaut und Linse. Das Auge hat eine Gesamtbrechkraft von etwa 59 dpt. Dabei trägt die Hornhaut durch ihre Grenzfläche Luft-Gewebe mit einer Brechkraft von 40 bis 44 Dioptrien bei. Die Hornhaut wirkt als konvex-konkave Linse, deren horizontaler Durchmesser 11 mm bis 12 mm, wohingegen der vertikale nur 9 mm bis 11 mm misst. Die Dicke der Hornhaut beträgt in der Mitte circa 0,5 mm und nimmt zu den Rändern auf 0,9 mm zu. Der Brechungsindex der Hornhaut wird zwischen 1,34 [OJO 00] und 1,376 für das Gullstrand Modellauge [Gul 24b, Gul 24a] angegeben, der des sich anschließenden Kammerwassers ist mit 1,336 dem von Wasser (1,33) sehr ähnlich. Zwischen Kammerwasser und Glaskörper (Brechungsindex 1,334 [OJO 00] bis 1,336 [Gul 24b, Gul 24a]) liegt die Linse. Da die Linse den maßgeblichen Anteil der Brechkraftänderung bei der Akkommodation trägt, wird auf sie und ihre interagierende Umgebung gesondert eingegangen.

Die Augenlinse

Die Linse ist ein rein epitheliales Organ. Dies bedeutet, dass die Linse keine Nerven und Gefäße beinhaltet. Ihre Ernährung erfolgt über das Kammerwasser. Der Aufbau der Augenlinse ist wesentlich von der fetalen Entwicklung des Auges bestimmt.

Während der Frühentwicklung des Auges bildet sich das Linsenbläschen. Dieses ist von außen mit einer Basalmembran umgeben und im Inneren von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet. In der weiteren Entwicklung reift die Basalmembran des Linsenbläschen zur Linsenkapsel der Linse heran. Die Epithelzellen der Rückseite des Linsenbläschens bilden den embryonalen Linsenkern. Die Linse wächst, im Gegensatz zu anderen epithelialen Gebilden, nicht in zentrifugaler Richtung. Somit befinden sich die jüngsten Zellen stets an der Oberfläche und die ältesten Zellen in der Linsenmitte. Das Wachstum der primären Linsenfaser bildet den Embryonalkern. Im Äquatorbereich differenzieren sich weiterhin Epithelzellen zu Linsenfaser. Diese neuen, sekundären Fasern verdrängen die ursprünglich gebildeten Fasern zum Zentrum der Linse hin. Die Bildung des Fetalkerns,

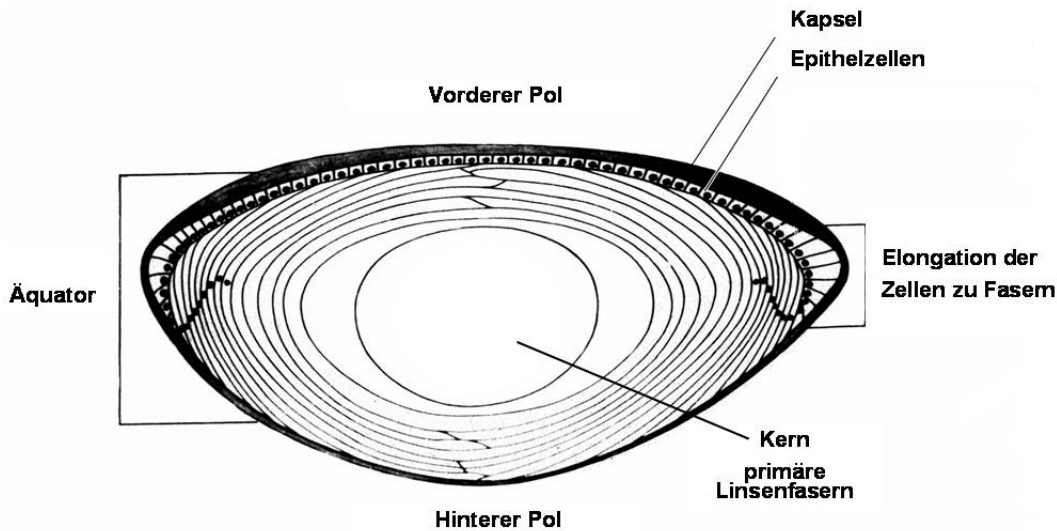


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der einzelnen Linsenschichten

der den Embryonalkern umschließt, ist mit der Geburt abgeschlossen. Durch eine lebenslang anhaltende Bildung von Fasern im Äquatorbereich kommt es zur Bildung des infantilen Kerns und des Erwachsenenkerns. Die neuen Linsenfasern werden in konzentrischen Schichten auf die bestehenden Linsenfasern aufgelagert. Diese Art des Wachstums bezeichnet man als appositionelles Wachstum. Der Linsenkern wird von der Linsenrinde (*Kortex*), dem Epithel, der Linsenkapsel und der Außenschicht umschlossen (Abbildung 4.2). Die Übergänge der einzelnen Linsenschichten werden als Diskontinuitätszonen bezeichnet. Durch diesen Aufbau der Linse, kommt es zu einem Brechungsindexgradienten über die Linse. Dabei ist der Brechungsindex im Kern (Nukleus) mit knapp über 1,405 am höchsten und nimmt zum Äquator und den Polen hin auf etwa 1,385 ab [Gar 97].

Die Linse wird an ihrer Position durch die Zonulafasern gehalten. Diese verbinden die Linsenkapsel mit dem Ziliarkörper, der in zwei Zonen gegliedert werden kann. Man unterscheidet die *Pars plicata*, die den vorderen Bereich darstellt und die *Pars plana*, die den hinteren Anteil des Ziliarkörpers bildet. Die *Pars plicata* ist wesentlich dicker als die *Pars plana*, da sie einen äußeren Muskelanteil, den Ziliarmuskel (*Musculus ciliaris*) besitzt. Die Zonulafasern verlaufen über der *Pars plana* nach vorne zum hinteren Rand der *Pars plicata* und sind meist in Bündel zu mehreren Einzelfasern vor allem aus einem dem Elastin in Mikrofibrillen ähnlichen Stoff bestehend zusammenge-

fasst [Ber 99, Lud 01]. Wilson [Wil 88, Wil 93] extrapolierte die Anzahl von Fasern nach Untersuchungen von McCulloch [McC 54] auf etwa 500.000. Ihr Elastizitätsmodul wurde von Fisher zu $3,5 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ bestimmt [Fis 86], was dem Wert von Elastin sehr nahe kommt. Dieser Wert verändert sich im Alter nicht [Fis 86]. Während Saber [Sab 98] feststellte, dass die Fasern unabhängig vom Alter bei Zug über etwa 266 hPa zerrissen, zeigte Nishikawa [Nis 92], dass eine Reißfestigkeit bei einem Dreißigjährigen von 0,49 N, allerdings nur von 0,35 N bei einem Sechzigjährigen. Dieser scheinbare Widerspruch wird auf die geringere Anzahl von Zonulafasern und den geringeren Durchmesser dieser im Alter zurückgeführt [Lud 01, Far 79]. In jedem Fall aber überschreitet dieser Wert deutlich die vom Ziliarmuskel aufgebrachte Kraft [Fis 86] von etwa 0,1 N [Bur 02].

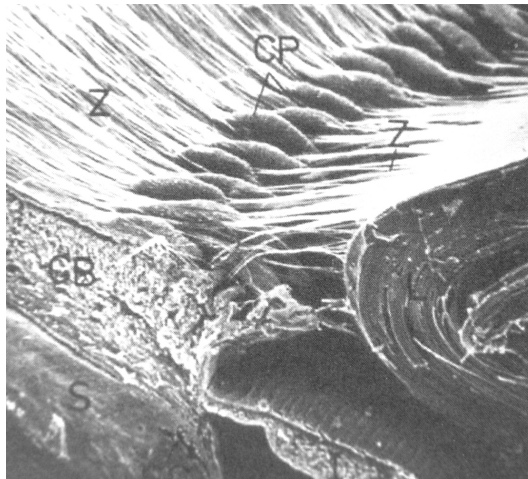


Abbildung 4.3: Rasterelektronenmikroskopisches Bild von Ziliarmuskel (CB), Zonulafasern (Z), ciliary valley (CP) und Linse (L) aus Rohen [Roh 79]

Die Zonulafasern greifen an der Linsenkapsel in einem etwa 3 mm breiten Band vor (*anterior*) und hinter (*posterior*) dem Linsenäquator an. Von dort laufen sie im Wesentlichen radial, senkrecht zur optischen Achse nach außen auf den Ziliarmuskel zu. Darüber hinaus gibt es vier zirkulare Faserbündel, die wahrscheinlich eine stabilisierende und homogenisierende Aufgabe haben. Zum Beispiel verteilen sie am Ziliarmuskel die von diesem ausgeübte Kraft gleichmäßig und stabilisieren den Äquatorbereich der Linse [Lud 01].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein komplexes, dreidimensionales Geflecht aus Fasern dazu dient, die vom Ziliarmuskel aufgebrachte Kraft optimal an die Linse zu transferieren. Die Zonulabündel laufen im Bereich des *zonular plexus* zusammen und

gehen in das sogenannte Spannfasersystem im Bereich des so genannten *ciliary valleys* über, wodurch sie fest mit dem darunter liegenden Ziliarmuskel verbunden sind (Abbildung 4.3). Die Faserbündel laufen von dort als posteriores Zonulafasersystem im Bereich der pars plana aus [Roh 79]. Der Ziliarmuskel ist als Ringmuskel komplett über die Zonulafasern mit dem Linsenäquator verbunden.

4.2 Akkommodation

Akkommodation bezeichnet die Fähigkeit des Auges, vornehmlich der Augenlinse, den Brechwert an unterschiedliche Objektentfernungen anzupassen. Dabei versteht man unter Fernakkommodation den Zustand, in dem Objekte in der Ferne scharf auf die Netzhaut abgebildet werden. Wie später deutlich wird, ist dieses der unakkommodierte Zustand. Die Gesamtbrechkraft des Auges beträgt dann etwa 58 Dioptrien (dpt), die Linse trägt dabei etwa 19 dpt bei [Gul 24b]. Im akkommodierten oder nahakkommodierten Zustand können Gegenstände in der Nähe bestenfalls bis etwa 10 Zentimeter vor dem Auge scharf abgebildet werden. Die Gesamtbrechkraft beträgt dann entsprechend 70 dpt, woran die Linse einen Anteil von etwa 30 dpt hat. Beteiligt an diesem dynamischen Prozess sind neben der Augenlinse vor allem die Zonulafasern und der Ziliarmuskel [Fre 84].

Die allgemein anerkannte Theorie zur Beschreibung der Akkommodation lieferte Hermann von Helmholtz schon 1855 [Hel 55]. Dem zufolge hat die Augenlinse das Bestreben, möglichst Kugelform mit starken Krümmungsradien und hoher Brechkraft anzunehmen [Gar 97]. Dies wird durch die Rückstellkraft des Kapselsacks verursacht, wie Fisher zeigen konnte [Fis 72]. Während der Linsenkern ohne umgebenden Kapselsack eine Form wie im unakkommodierten Zustand einnimmt [Gla 99a, Fin 37], sorgt die Kapsel mit einer Steifigkeit von etwa $3,0 \text{ mN/mm}^2$ [Fis 69] für die akkommodierte Form mit hoher Brechkraft. Der Durchmesser einer mit 8 Dioptrien akkommodierten Linse eines 35-jährigen Menschen beträgt dann etwa $8,72 \pm 0,17 \text{ mm}$ und die Linsendicke $4,04 \pm 0,32 \text{ mm}$ [Str 99]. Der Krümmungsradius der Vorderfläche ist dabei 6 mm, der der posterioren Fläche $-5,5 \text{ mm}$ [Gul 24b, Gul 24a]. Unter anderem stellten auch Wilson und Garner et al. eine deutliche Verringerung des Linsendurchmessers um über 8% [Wil 97] beziehungsweise 1 mm [Gar 97] während der Akkommodation fest.

Um diesen Zustand annehmen zu können, darf aber keine Kraft auf den Linsenäquator durch die Zonulafasern übertragen werden. Folglich darf auch keine Kraft auf die Fasernansatzpunkte am Ziliarkörper angreifen, was dadurch bewerkstelligt wird, dass der Ziliarmuskel sich anspannt und die Ansatzpunkte der Zonulafasern nach vorne und innen auf die Iris und die Linse zu verlagert [Sta 01]. Das Auge ist akkommodiert; dafür leistet der Ziliarmuskel Arbeit. Dabei ist der Schwerpunkt eines Querschnitts durch den Ziliarmuskel um etwa 0,15 mm nach vorne und innen gegenüber dem unakkommodierten, entspannten Fall zur Iris und der optischen Achse hin verlagert. Der ungefähre Ansatzpunkt der Zonulafasern ist bis zu 0,7 mm nach anterior und zur Linse hin gezogen [Sta 03].

Im entspannten Fall, das heißt, wenn keine aktive Akkommodation hervorgerufen wird und Objekte aus dem Unendlichen scharf abgebildet werden, ist die Brechkraft gering. Der Ziliarmuskel ist entspannt und die Ansatzpunkte der Zonularfasern sind durch diese Entspannung entsprechend nach posterior verschoben, das heißt von der Linse weg. Dieser Zug überträgt sich über die Fasern auf den Linsenäquator und die Linsenkapsel, die zusammen mit der Linse elastisch verformt wird. Die Kraft, die hierbei auf die Linse wirkt, liegt bei etwas über 0,1 N [Bur 02]. Damit wird die Linse in eine flachere, einer Scheibe nähere, also eine oblate Form gebracht. Der Durchmesser steigt auf $9,23 \pm 0,18$ mm an, während die Linsendicke auf $3,63 \pm 0,28$ mm abnimmt [Str 99]. Dabei ist der anteriore Radius 8 mm, der posteriore -4 mm [Gla 99a] bzw. 10,2 mm und -6 mm im Gullstrand Augenmodell [Gul 24b, Gul 24a].

Abbildung 4.4 zeigt in der oberen Hälfte schematisch das Auge bei Fernakkommodation, in der unteren Hälfte bei Nahakkommodation; deutlich dargestellt ist das Anspannen des Ziliarmuskels und die Verlagerung der Zonularfaseransatzpunkte nach vorne und innen, wodurch der Linse genügend Platz gegeben wird, sich zu verdicken und ihre Brechkraft zu erhöhen.

Die unterschiedlichen Werte der Krümmungsradien von z.B. dem Gullstrand-Auge und den Messwerten von Glasser lassen die Ungenauigkeiten und Abhängigkeiten der Werte von den gewählten Messmethoden erkennen. Einen Überblick und Vergleich verschiedener Methoden zur Messung der Dynamik der Akkommodation findet sich bei Scheffel [Sch 03]. So sind die oben angegebenen Werte für die Durchmesser, Dicken und Krümmungsradien von Strenk [Str 99] eine Mittelung über 10 Patienten im Alter zwischen 30 und 40. In der

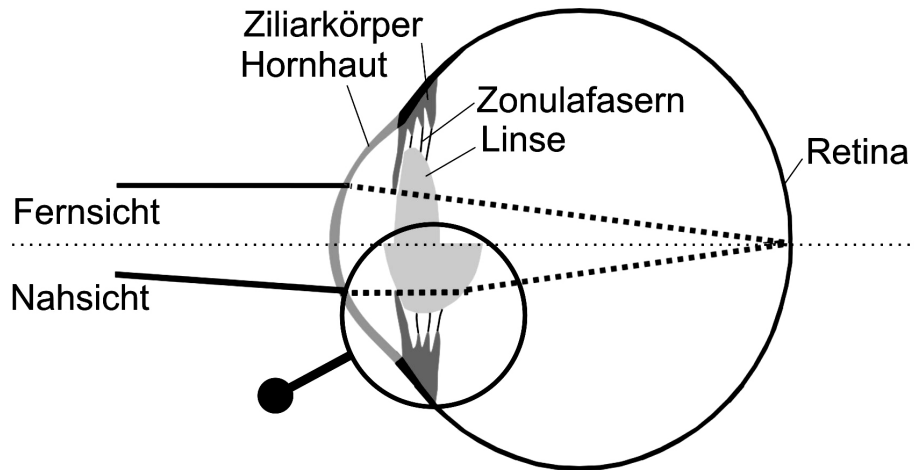


Abbildung 4.4: Oben: Schema des fernakkommodierten Auges: Ziliarmuskel ist entspannt, Zonularfasern und Linsenkapselfasern sind gespannt. Unten: Schema der Nahakkommodation; deutlich das Anspannen und Verdicken des Ziliarmuskels sowie die Verlagerung der Zonularfaseransatzpunkte nach vorne und innen, die Linse bekommt genügend Platz, sich zu verdicken, um ihre Brechkraft zu erhöhen.

Literatur finden sich durchaus Abweichungen von diesen Werten um bis zu einen Millimeter jeweils, da das Auge als biologisches System natürlichen Schwankungen unterliegt. Der oben beschriebene Prozess der Akkommodation ist stark verkürzt beschrieben. Er stellt sich in der Realität wesentlich komplizierter dar. Einen Eindruck davon vermittelt u.a. Weale [Wea 03].

Im Folgenden seien einige Besonderheiten in der Akkommodationsforschung vorgestellt: Zunächst ist festzustellen, dass, vergleicht man eine errechnete Brechwertzunahme durch die gemessenen Radienveränderungen mit den gemessenen Werten mittels z.B. eines Diffraktometers, diese höher sind. Diese Tatsache lässt auf einen weiteren Akkommodationsprozess im Inneren der Augenlinse schließen und wird als innere Akkommodation bezeichnet. Dieser Effekt kommt durch eine Umschichtung und eine Formveränderung der Linsenfasern zustande [Ber 99]. Eine erste Erklärung liefert schon das Gullstrand-Auge [Gul 24a], bei dem der Linsenkern mit einem Brechungsindex von 1,406 und der Linsenmantel mit einem Brechungsindex von 1,386 angenommen wird. Mittlerweile konnte z.B. Atchison [Atc 95a] an einem Modell zeigen, dass die Linse einen Brechungsindexgradienten besitzt, der schalenförmig angenähert werden kann. Das Verformen dieser

Schalen erklärt letztendlich die innere Akkommodation. Moffat et al. konnten diesen Gradientenindex schließlich mit Magnetresonanz-Mikrobildgebung experimentell nachweisen [Mof 02a, Mof 02b]. Unter anderem Garner et al. zeigten die Veränderung eines Brechungsindexprofiläquivalents während der Akkommodation [Gar 97].

Den Einfluss einer Hornhautdeformation durch die Anspannung des Ziliarmuskels konnten Strobel et al. erstmals zeigen. Dabei wurde ein maximaler Akkommodationsanteil von bis zu 0,9 dpt festgestellt [Str 03]. Ebenfalls konnten Yasuda et al. nachweisen, dass die Aufsteilung der Hornhaut bei jeweils individuell maximaler Akkommodation eine zusätzliche Brechkraftänderung von $0,66 \pm 0,06$ dpt bewirkt [Yas 03].

Drexler et al. zeigten mittels Optischer Kohärenz Tomographie (OCT), dass sich die gesamte Linse bei Akkommodation um etwa $75 \mu\text{m}$ nach vorne verschiebt [Dre 97]. Diese Verschiebung unterstützt die Fokussierung auf die Netzhaut weiter.

Einen Einfluss des Glaskörpers auf die Akkommodation deutete Coleman an [Col 86]. Dabei soll die leichte Vorwärtsbewegung der Linse durch den Druck des Glaskörpers unterstützt werden. Fisher hingegen fand unveränderte Akkommodationsamplituden auch bei Vitrektomiepatienten [Fis 83].

All diese Feinheiten ergänzen die Akkommodationstheorie von von Helmholtz und Fincham [Fin 37] lediglich. Demgegenüber steht die Theorie von Tscherning [Tsc 09] aus dem Jahr 1909, die in den Neunziger Jahren durch Schachar [Sch 99] aufgegriffen und mit Experimenten untermauert wurde. Demnach führt die Kontraktion des Ziliarmuskels zu einer Entspannung der vorderen und hinteren Zonularfasern, wohingegen die Fasern, deren Ansatzpunkt direkt am Linsenäquator liegt, gespannt werden. Als Folge wird die periphere Linsenregion abgeflacht, die zentrale aber aufgesteilt, was zu einer erhöhten Brechkraft führt. Schachar et al. zeigten schließlich mit Ultraschallmessungen, dass bei pharmakologisch erzeugter Akkommodation der Linsenäquator eine leichte Verschiebung in Richtung der Sclera erfährt. Andere Autoren halten dem diverse Arbeiten entgegen [Atc 95b, Bac 96, Gar 97, Wil 97, Str 99, Bur 99, Gla 99a, Gla 99b, Par 00a, Gla 01].

4.3 Presbyopie

Das komplexe System der Akkommodation ist im Laufe des Lebens einem natürlichen Alterungsprozess unterworfen. Dabei wird der Einfluss der einzelnen, an der Akkommodation beteiligten Organe mitunter stark diskutiert. Im folgenden wird auf die unterschiedlichen Theorien eingegangen und anschließend werden Ideen zu Therapien vorgestellt.

Wie im vorherigen Abschnitt 4.2 beschrieben, ändert sich der Zonulaapparat nur dahingehend, dass die Anzahl der Fasern weniger wird, sowie ihr Durchmesser mit dem Alter abnimmt. Beides ist allerdings nicht als gravierend und ausreichend zu betrachten, um Einfluss auf das Akkommodationsvermögen zu haben [Lud 01].

4.3.1 Die Rolle des Ziliarmuskels

Neben der Linse ist daher vor allem das Verhalten des Ziliarkörpers, genauer, des Ziliarmuskels interessant. Aufgrund seiner Lage hinter der Iris und nahe der undurchsichtigen Sclera, fällt eine genaue Vermessung oft nur mit großen relativen Fehlern behaftet aus. Fisher stellte an komplett extrahierten Systemen aus Ziliarkörper, Zonulafasern und Linsen fest, dass die absolute Position des innersten Teils des akkommodierten Ziliarmuskels sich nicht mit dem Alter ändert [Fis 86]. Schon 1977 konnte Fisher zeigen, dass die Kraft, die der Ziliarmuskel aufzubringen in der Lage ist, mit dem Alter um etwa 50 % zunimmt [Fis 77]. Die von ihm errechneten absoluten Kräfte lagen allerdings im Bereich von unter 20 mN und damit etwa eine Größenordnung unter denen in neuerer Literatur [Wee 03, Sch 01, Bur 02]. Jüngere Untersuchungen von z.B. Bacskulin et al. mit einem 50 MHz-Ultraschallbiomikroskop oder Stachs et al. zeigten eine im Alter anhaltende Verschiebung des Ziliarmuskels nach vorne (auf die Iris zu) und innen (zur optischen Achse) während der Akkommodation [Bac 96, Sta 02].

Pardue et al. untersuchten enukleierte Augen von 16 Personen im gesamte Altersspektrum lichtmikroskopisch. Dabei wurden Akkommodation und Disakkommodation pharmakologisch über die Gabe von Pilocarpin bzw. Atropin erreicht [Par 00a]. In allen Fällen war eine Akkommodation und Disakkommodation gut zu erreichen. Morphologisch konnte festgestellt werden, dass der Ziliarmuskel mit zunehmendem Alter ebenfalls vorwärts und inwärts wächst. Dabei verlagert sich z.B. Punkt *A* in Abbildung 4.5 um 0,3 mm nach

innen und 0,1 mm von der Iris weg. Weiterhin konnte Pardue zeigen, dass der Anteil der longitudinalen Muskelfasern im Ziliarmuskel im Verhältnis zu den radialen und zirkularen Fasern abnimmt. Dabei nimmt insbesondere die Gesamtzahl an radialen Fasern, aber auch das Bindegewebe deutlich zu [Par 00a, Tam 92]. Insgesamt wächst der Ziliarmuskel also nach innen.

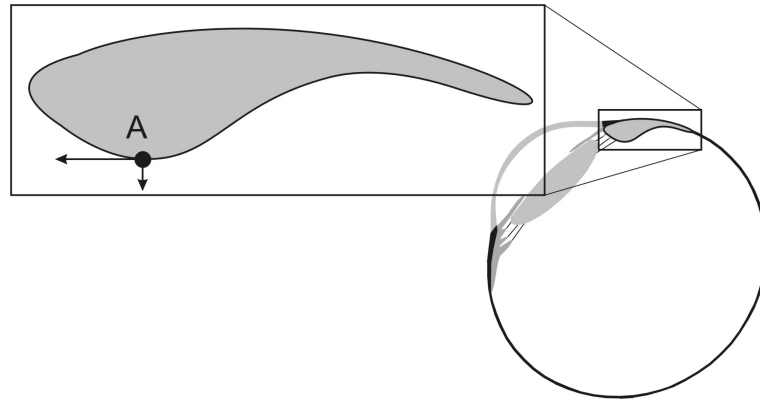


Abbildung 4.5: Skizze des Ziliarmuskels zur Verdeutlichung der vorwärts-inwärts Bewegung; Punkt A verlagert sich 0,3 mm nach innen und 0,1 mm nach vorne (nach Pardue [Par 00a])

Lütjen-Decroll et al. stellten selbst bei Atropin Zugabe noch eine der Kontraktion bei der Akkommodation ähnliche Verkürzung des Ziliarmuskels fest [Lüt 01]. Der Ziliarkörper älterer Menschen ähnelt folglich dem angespannten, akkommodierten Ziliarmuskel von jungen Menschen.

Zur Bestätigung von Pardue konnte auch Bacskulin das erstmals von Kano [Kan 90] gemessene Ergebnis darstellen, nachdem die Dicke des Ziliarmuskels in sagittaler Richtung mit zunehmenden Alter zunimmt [Bac 01]. Strenk et al. stellten mittels Magnet-Resonanz-Tomographie eine deutliche Abnahme des Durchmessers des gesamten Ziliarmuskels fest. Die freie Apertur sank von 14 mm bei 20-Jährigen auf nur noch 12,5 mm bei über 60-Jährigen [Str 99]. Diese Abnahme steht in gutem Verhältnis zum inwärts Wachsen des Muskels.

4.3.2 Die Rolle der Linse

Da nach der ältesten Theorie über die Ursachen der Presbyopie [Gul 24a] die Linse maßgeblichen Anteil am Versagen der Akkommodationsfähigkeit hat (siehe Abschnitt 4.4), gibt es entsprechend viele Studien, die sich mit dem Alterungsprozess der Linse und der Linsenkapsel beschäftigt haben. Die folgende Zusammenfassung kann daher keinesfalls als erschöpfend betrachtet werden, sondern gibt vielmehr die wichtigsten Ergebnisse der bisherigen Forschung wieder.

Schon 1937 zeigte Fincham, dass die Linse selbst bei nachgebenden Zonulafasern nicht in der Lage ist, sich selbstständig zu verdicken [Fin 37]. Fisher bestätigte dieses Ergebnis, in dem er die Linse sowohl durch Rotation einer Zentrifugalkraft aussetzte, als auch sie mechanisch zu dehnen versuchte [Fis 71]. Dabei nahm das Elastizitätsmodul von $0,09 \text{ N/cm}^2$ bei Menschen unter 20 Jahren auf etwa $0,3 \text{ N/cm}^2$ bei Personen über 60 Jahren zu. Fisher errechnete daraus, dass allein diese Änderung den Verlust der Akkommodationsfähigkeit zu 44 % erklärt. Noch etwas früher bestimmte Fisher für das Elastizitätsmodul der vorderen Linsenkapsel eine Abnahme von 600 N/cm^2 auf unter 200 N/cm^2 innerhalb von 70 Jahren [Fis 69]. Weiter konnte Fisher zeigen, dass die Abnahme der Akkommodationsamplitude mit zunehmenden Alter allein durch Faktoren der Linsenalterung erklärt werden können [Fis 73a]. Dabei setzte er die altersabhängigen Faktoren, Linsendicke, Linsendurchmesser, Kapseldicke und die Elastizitätsmodule von Linse und Kapsel in Beziehung. Er stellte unter anderem fest, dass die Linsenkapsel am vorderen Pol ständig in der Dicke wächst. Sie verdickt sich von etwa $8 \mu\text{m}$ bei der Geburt auf $15 \mu\text{m}$ nach über 60 Jahren. Die hintere Linsenkapsel hingegen behält ihre Dicke weitestgehend während des gesamten Lebens. Am Äquator verdoppelt sich beinahe die Dicke der Linsenkapsel bis zum fünfzigsten Lebensjahr, wonach sie wieder leicht dünner wird. Der Bereich der Linsenkapsel, an dem die vorderen Zonulafasern angreifen, wächst das ganze Leben über, der Ansatzpunkt der hinteren Fasern bleibt hingegen konstant in der Dicke [Fis 72]. Fisher stellte außerdem fest, dass der Wassergehalt der Linse sich während einer Lebensspanne nicht signifikant ändert, weder im Linsenkortex, noch im Linsenkern. Er zeigte, dass wenn Sklerotisierung der Linse ein Grund für die Presbyopie ist, dies jedoch nicht durch den Wasserverlust zu begründen ist [Fis 73b].

Jüngere Studien von Koretz et al. zeigen ein stetiges Wachstum der Linse in der Dicke. Dabei wächst aber die Linse insbesondere nach vorne, so dass die Vorderkammer des Auges, zwischen Hornhaut und Linse, immer kleiner wird. An der hinteren Seite ist keine Verschiebung oder ein Dickenwachstum in Richtung des Glaskörpers oder auf die Netzhaut zu festzustellen [Kor 89]. Später konnte Koretz nachweisen, dass Änderungen der Linsendicke oder Tiefe der vorderen Augenkammer entlang der optischen Achse aufgrund der Akkommodation unabhängig vom Alter sind [Kor 97]. Dabei liegen ihrer Berechnung allerdings fast ausschließlich Akkommodationswerte von Personen bis 40 Jahre zu Grunde. Koretz behauptet dennoch, dass Presbyopie-Theorien die lediglich auf einer Veränderung der Linsendicke und der vorderen Augenkammer basieren, nicht haltbar sind. Außerdem entwickelte sie ein Modell, die Hauptebenen der Linse während der Akkommodation zu bestimmen. Diese bleiben stets in konstantem Abstand zueinander, während sie im Alter sich leicht vorwärts verschieben; ein Effekt, der durch die geringfügige Abnahme der Brechkraft der Linse zu Stande kommt. Sie schließt daraus, dass die Zunahme der Brechkraft durch eine Aufsteilung der Vorderfläche durch das Wachstum der Linse an dieser Stelle - nicht aber am Linsenäquator - durch die Abnahme der inneren Brechkraft aufgehoben und neutralisiert wird [Kor 01].

Untersuchungen über die innere Brechkraft der Linse und ihre Abhängigkeit vom Alter wurden schon früher von Smith et al. durchgeführt. Bei herkömmlichen Modellen führen geringfügige Änderungen des Brechungsindexprofils dazu, dass das Auge entgegen der durch das Dickenwachstum gegebenen Erwartung nicht kurzsichtig (myop) wird. Mit dem von ihnen benutzten Modell konnte weiterhin gezeigt werden, wie das Brechungsindexprofil stets eine gleiche Brechkraft behält, und so, unter dem Einfluss der veränderten äußeren Bedingungen (hauptsächlich Linsendicke und Linsenform), Presbyopie eintritt [Smi 92]. Grundsätzlich zeigten diese Ergebnisse keine Erklärung für Presbyopie, wohl aber die Sensibilität, mit der Veränderungen am Brechungsindexprofil zu behandeln sind.

Experimentelle *in vitro* Untersuchungen über das Brechungsindexprofil konnten 2002 von Moffat et al. mittels Magnetresonanztomografie realisiert werden [Mof 02a, Mof 02b]. Dabei zeigten sie unter anderem, dass sich die Linse im Laufe des Lebens sowohl verdickt, als auch ihr Durchmesser um etwa 1 mm zunimmt. Außerdem war entgegen anderer Messungen eine Abflachung sowohl der hinteren als auch der vorderen Linsenfläche mit

zunehmendem Alter zu messen, die bei der hinteren Fläche stärker ausfiel als bei der vorderen. Eine Änderung in der Brechungsindexverteilung innerhalb der Linse zeigte sich insbesondere im Linsenkern. Dort sank der Brechungsindex von knapp 1,44 bei einem 29-Jährigen auf unter 1,42 bei einem 82-Jährigen [Mof 02b].

Dubbelman et al. stellten Messungen sowohl zur Akkommodation als auch zur Presbyopie mittels Scheimpflug-Aufnahmen an. Dabei führten sie als Besonderheit Korrekturterme ein, die die Verzeichnung durch den Strahlengang durch die Hornhaut korrigierten, sowie systematische Fehler basierend auf der Geometrie der verwendeten Scheimpflugkamera berücksichtigten. So konnten sie im Gegensatz zu vorherigen Vermessungen mit der unkorrigierten Technik zeigen, dass die (im Gegensatz zu Moffat) nachgewiesene Aufsteilung der vorderen Linsenfläche mit dem Alter geringer ausfällt; der Radius nimmt lediglich um $57 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ ab. Die Absolutwerte für den vorderen und rückwärtigen Radius der Linse sind kleiner, als bislang angenommen. Sie liegen z.B. bei 11,8 mm für einen 20-Jährigen für die Linsenvorderseite. Der hintere Linsenradius nimmt im Rahmen der Erwartung um etwa $12 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ ab. Aus diesen Messungen wurde ein Äquivalent für den Brechungsindex errechnet. Danach beträgt dieser im Mittel 1,441 und nimmt pro Jahr um 0,00039 ab [Dub 01]. Mit der gleichen Methode wurden Messungen über die innere Struktur der Linse durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Zunahme der Dicke im Bereich des Kortex der Linse etwa siebenmal höher ist als im Bereich des Kerns. Diese Zunahme findet insbesondere fast ausschließlich im so genannten *C2*-Bereich der Linse (siehe Abbildung 7 in Dubbelmann 2003 [Dub 03]) statt. Dort liegt ein Wachstum von bis zu einem Millimeter vor [Dub 03]. Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass der Abstand zwischen der Mitte des Linsenkerns und der Hornhaut über die gesamte Lebensspanne bei etwa 5,5 mm konstant bleibt [Dub 03].

Entgegengesetzte Ergebnisse haben unter anderem Glasser et al. gefunden. Sie errechneten aus ihren Messungen keine Änderung des Äquivalents des Brechungsindizes. Allerdings fanden auch sie die - größer als bei Dubbelman ausfallende - Aufsteilung der Linsenvorder- und -rückfläche mit zunehmendem Alter. Weiterhin nahm die Linse insgesamt an Größe und Gewicht zu. Es wurde auch gezeigt, dass sich die Linse ohne umgebenden Kapselsack wie eine unakkommodierte Linse verformt [Gla 99a]. Grundlegend bestätigten Glasser et al. die Ergebnisse von Fisher [Fis 77] über die Abnahme der ma-

ximal zu erreichenden Fokussierung mit zunehmenden Alter [Gla 98]. Insbesondere stellt Glasser fest, dass die Verhärtung der Linse einen wichtigen Beitrag zum Auftreten von Presbyopie leisten muss, sowie tiefgreifende Änderungen in der Linse deren optisches und physisches Verhalten in einem komplexen Prozess maßgeblich verändern [Gla 99a].

Krag et al. wandten sich zur Bestätigung von Fishers Ergebnissen der Elastizität der Linsenkapsel zu. Sie maßen eine Zunahme der Kapseldicke bis zum Alter von 70, danach eine leichte Abnahme. Bei Dehnungsexperimenten nahm die Spannung in Abhängigkeit von der Dehnung bei alten Menschen deutlich schneller zu. Es wurde für eine Dehnung von 30 % eine Spannungserhöhung von $0,2 \text{ N/mm}^2$ in den ersten Lebensjahren auf $1,1 \text{ N/mm}^2$ im Alter von 35 und danach wieder eine leichte Abnahme festgestellt. Der Elastizitätsmodul nach *Young* nahm danach von etwa 25 N/mm^2 bei einem 20-Jährigen auf unter 10 N/mm^2 bei über 70-Jährigen ab. Daraus kann geschlossen werden, dass die Verdickung der Kapsel, die verminderte mechanische Qualität des Gewebes nicht kompensiert [Kra 97]. 2003 zeigten Krag et al., dass bei einer konstanten Krafteinwirkung von $0,1 \text{ mN}$ auf die Linsenkapsel, sich die ergebende Dehnung von über 10 % bei kleinen Kindern auf etwa 2 % ab einem Alter von 30 Jahren verringert und auf diesem niedrigen Niveau stabil bis ins Alter bleibt [Kra 03]; daraus lässt sich schließen, dass der Kapselsack wenn nur einen untergeordneten Beitrag zur vollständigen Ausprägung der Presbyopie hat.

4.4 Hypothesen über die Ursache der Presbyopie

In Abbildung 4.6 ist das klassische Verständnis für das Einsetzen der Presbyopie dargestellt. Der Ziliarmuskel ist in der Lage sich nach vorne und innen zu verlagern. Die Zonulafasern geben der Linse Platz sich stärker zu krümmen, aber die Linse verharrt in der unakkommodierten, gleichwohl dem Dickenwachstum des Alters und der Veränderung des Brechungsindexprofils unterworfenen Form.

Einen sehr guten Überblick über die im folgenden wiedergegebenen Theorien liefert der Beitrag von Atchison [Atc 95b].

Erste Hypothesen und Untersuchungen über die Entstehung der Presbyopie stammen bereits aus dem Beginn des 20. Jahrhunderts von Hess [Hes 01] (1901) und Gullstrand

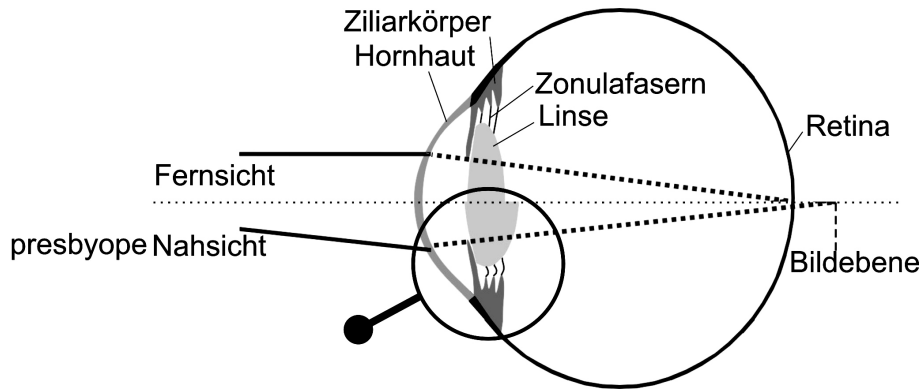


Abbildung 4.6: Oben: Schema des fernakkommodierten Auges: Ziliarmuskel ist entspannt, Zonulafasern und Linsenkapselfasern sind gespannt. Unten: Schema der presbyopischen Nahsicht nach klassischer Vorstellung; deutlich das Anspannen des Ziliarmuskels sowie die Verlagerung der Zonulafaseransatzpunkte nach vorne und innen, die Linse bekommt genügend Platz, sich zu verdicken um ihre Brechkraft zu erhöhen, kann dem aufgrund der Sklerotisierung nicht nachkommen (Vergl. Abb. 4.4).

[Gul 24a] (1924), sowie 1925 von Duane [Dua 25] und Fincham (1937) [Fin 37]. Dabei kann man die Ansätze in mehrere Kategorien einordnen. Ursachen für das Auftreten von Presbyopie sind demnach erstens in der Linse zu suchen. So können eine Sklerotisierung (Verhärtung) der Linse, sowie andere Alterungsprozesse der Linse oder Linsenkapselfasern allein verantwortlich sein (Hess-Gullstrand-Theorie [Gul 24a]). Zweitens kann darüber hinaus eine stetige Abnahme der Kontraktion des Ziliarmuskels mitverantwortlich sein (Duane-Fincham-Theorie) [Dua 25, Fin 37]. Verfeinerungen insbesondere der Duane-Fincham-Theorie behandeln unter anderem einen geometrischen Ansatz, bei dem eine Veränderung der Ansatzpunkte der Zonulafasern an der Linsenkapselfasern zum Tragen kommt [Atc 95b].

Auf die alleinige Verantwortung der Linse ließen vor allem die Ergebnisse von Fisher schließen [Fis 69, Fis 71, Fis 73a].

Die geometrische Theorie bekam Relevanz durch Brown, der stärkere Oberflächenkrümmungen bei älteren Linsen maß [Bro 73, Bro 74]. Außerdem stellten Farnsworth et al. eine Verschiebung der Ansatzpunkte der Zonulafasern an der Linse nach vorne fest. Es kam vor allem von Koretz et al. zur Vermutung, dass dieser veränderte Winkel dazu führt, dass die Spannung nie vollständig von den Zonulafasern genommen werden kann [Kor 97].

Gegen die geometrische Theorie sprechen unter anderem Ergebnisse von Glasser et al., die zeigen, dass bei alten Linsen auch eine vollständige Aufhebung der Spannung der Zonulafasern zu keiner Änderung der Linsenform mehr führen [Gla 98].

Die extralenticuläre Theorie stützt sich auf Veränderungen des Ziliarmuskels, des Bindegewebes und des Glaskörpers. Vor allem die unter anderem von Croft et al. gefundene Abnahme der Ziliarmuskelbewegung nach innen mit zunehmenden Alter gibt auch dieser Theorie experimentelle Bestätigung [Cro 98, Tam 92]. Weiterhin vertreten zum Beispiel Neider et al. [Nei 90] eine extralenticuläre Theorie dahingehend, dass der Ziliarmuskel bei alten Menschen nicht mehr so auf Stimulation reagiert wie bei jungen und daher Presbyopie maßgeblich verursacht. Die Rolle des Glaskörpers, dessen Druck auf die abgeflachte Linse als Rückstellkraft zur akkommodierten Linse dienen soll, durch seine Verflüssigung mit zunehmendem Alter aber die Funktion nicht mehr übernehmen kann, wurde von Brown vorgeschlagen [Bro 74, Col 86].

Neben diesen klassischen Beschreibungen setzt sich vermehrt die Meinung durch, eine komplexe Vermischung all dieser Effekte führe zur Presbyopie, wobei in der Wissenschaft mitunter heftig über die Wichtigkeit der einzelnen Faktoren diskutiert wird.

Weale schlug als erster eine Abhängigkeit aus mehreren Faktoren vor [Wea 62, Wea 63], wobei er die Sklerotisierung vollkommen ausschloss. Das anhaltende Wachstum der Linse führt demnach zum Nachlassen der Spannung der Zonulafasern. Der Anteil der Linse am Akkommodationsverlust wurde auf Veränderungen im Verhältnis der Elastizitäten der Linsenkapsel und Linsensubstanz reduziert. Geschwächt wurde diese Theorie insbesondere durch die Ergebnisse von Farnsworth et al. über die Ansatzpunkte der Zonulafasern, die zeigten, dass der Abstand zwischen Ziliarmuskel und den Ansatzpunkten sich nicht mit dem Alter ändert [Far 79]. Weiterhin ließ Weale die oben zitierten Ergebnisse von Fisher bezüglich der Verhärtung der Linse außer Acht [Fis 71, Fis 73a].

Bito et al. meinten, Presbyopie sei die Unfähigkeit der Linse in den unakkommodierten Zustand überzugehen. Durch ihr Größenwachstum und das Nach-innen-Streben des Muskels seien die Zonulafasern immer entspannt und die Linse im Alter permanent unakkommodiert [Bit 89]. Dem Widerspruch, die Brechkraft würde dabei erhöht und es müsste Kurzsichtigkeit eintreten, kann die Veränderung im Brechungsindexprofil entgegen gehalten werden. Diese Theorie hat kaum experimentelle Unterstützung. Vielmehr gibt es

keine Anzeichen, dass das Zusammenspiel aus Muskel und Zonulafasern es nicht schafft, die Linse im unakkommodierten Zustand zu halten. Außerdem sprechen wiederum Glasers und Browns Ergebnisse dagegen, dass die alternde Linse sich nicht mehr verdicken kann, selbst wenn die Zonulafasern keine Kraft mehr übertragen [Gla 98, Bro 74].

Der Einfluss aller alternden Organe an der Presbyopie ist überaus wahrscheinlich; allerdings ist dabei z.B. unklar, ob die Effekte zeitgleich nebeneinander auftreten, oder ob sie einander bedingen. So könnte die Linse härter werden, weil der Ziliarmuskel weniger Einfluss ausübt; denkbar ist auch, dass der Zilarmuskel sich weniger verlagert, weil die Linse ihre Form nicht mehr verändert und nicht an den Zonulafasern zieht [Gla 01].

Der Vollständigkeit halber sei auch die Presbyopietheorie von Schachar genannt [Sch 92], die auf seiner eigenen Vorstellung der Akkommodation basiert (siehe Abschnitt 4.2). Danach kann der wachsende Muskel die wachsende Linse bei Akkommodation nicht mehr am Äquator abflachen und an den vorderen und hinteren Zonulaansätzen entspannen, so dass die Form nicht mehr verändert werden kann [Sch 95]. Da bereits viele Arbeiten diese Akkommodationstheorie anzweifeln bzw. widerlegen, gibt es kaum Bemühungen, die Presbyopietheorie gesondert zu widerlegen.

4.5 Behandlungsvorschläge der Presbyopie

Die aktuell gängigen Methoden zur Überwindung der Presbyopie sind vor allem Brillen, speziell als Lesebrille bekannt. Menschen, die bereits Brillen tragen müssen, können vielfach auf bifokale oder multifokale Brillen zurückgreifen. Selbstverständlich ist beides auch in Form von Kontaktlinsen erhältlich. Diese nichtinvasiven Techniken sind allgegenwärtig, umgehen aber nur das Problem, dass nicht mehr akkommodiert werden kann.

Ähnliches wird bei der sogenannten Monovision erzielt, jedoch zumeist dauerhaft und operativ, ohne die Notwendigkeit einer externen Sehhilfe. Bei der Monovision wird ein Auge auf Nahsicht korrigiert, das heißt, es wird künstlich kurzsichtig gemacht; die Refraktion wird dabei zumeist durch Aufsteilen der Hornhaut erhöht.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Ideen bis hin zu Methoden, die bereits in der klinischen Anwendung sind, eine gewisse, zum Lesen ausreichende Akkommodation im

Auge wiederherzustellen. Dafür ist bereits eine Brechkraftänderung von maximal 3 dpt ausreichend. Eingesetzte und diskutierte Systeme sind ein- und mehrkomponentige akkommodierende Intraokularlinsen (*A-IOL*), Polymere als Linsenersatz (*Phakoersatz*) und sogenannte *scleral expansion bands* (*SEB*). Diese Ansätze werden in Anhang A kurz vorgestellt. Daneben wurde von Myers und Krueger ein Vorschlag gemacht, die Verhärtungen in der Linse mit einem Laser aufzubrechen und so einen Rückgewinn an Elastizität zu erzielen [Mye 98]. Dieser Vorschlag wird im Folgenden erläutert.

Presbyopiebehandlung mittels kurzer NIR-Laserpulse

1998 schlugen Raymond Myers und Ronald Krueger einen neuen Ansatz zur Presbyopiebehandlung vor [Mye 98]. Ihre Idee setzt das Akkommodationsprinzip nach von Helmholtz voraus und geht davon aus, dass das fortwährende Wachstum der Linse und der Verlust der Elastizität die Hauptgründe für den Akkommodationsverlust sind. Daraus schlugen sie zum einen die *Photophako Reduction* (*PPR*) und zum anderen die *Photophako Modulation* (*PPM*) vor.

Die Photophako Reduction erzeugt mit fokussierten kurzen und ultrakurzen Laserpulsen Photodisruption innerhalb der Linse, die das Gesamtvolumen reduzieren sollen. Bei der Photophako Modulation können Mikroperforierungen die Verhärtungen aufheben oder die Versorgung des Linsenkerns verbessern, um die Verhärtungen zu verzögern.

Myers und Krueger belegen die Hoffnung, dass ein solcher Eingriff innerhalb der Linse nicht zur Ausbildung einer Katarakts führen sollte und führen Studien an, die zeigen, dass die Linse bei Verletzungen über eine lange Zeit stabil bleibt, sofern die Linsenkapsel unverletzt ist [Mye 98].

Erste experimentelle Beweise für diese Hypothese die Linse elastischer zu machen, konnten Krueger et al. 2001 veröffentlichen [Kru 01]. Obwohl in Kapitel 5 auf einen ähnlichen im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Aufbau detailliert eingegangen wird, sollen hier vorab die Eckpunkte der Untersuchungen und deren Ergebnisse vorgestellt werden.

An 11 humanen, extrahierten Linsenpaaren wurde jeweils eine Linse mit einem Nd:YAG (Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat) Laser mit Pulsen im Nanosekunden-Bereich bearbeitet. Es wurden 100 Pulse ins Innere der Linse fokussiert und mit Pulsenergien von

2,5 mJ ein optischer Durchbruch erzielt. Vor der Anwendung und danach wurden stets beide Linsen auf einem Rotationsaufbau (ähnlich dem in Abschnitt 5.4.1) gedreht und ihre Verformbarkeit ermittelt. Es konnte eine erhöhte Verformbarkeit jeweils bei der behandelten Linse festgestellt werden [Kru 01]. Die Durchbrüche wurden dabei in einem Ring von 2 bis 3 mm beziehungsweise von 3 bis 4 mm Durchmesser erzeugt. Die applizierte Pulsenergie wurde lediglich aufgrund von leichten Trübungen teilweise auf bis zu 7 mJ erhöht. Nebenbei wurde aber auch festgestellt, dass die behandelten Linsen zumeist dicker waren als die unbehandelten. Krueger et al. erklärten dies mit erzeugten Gasblasen innerhalb der Linse (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.2).

Abschließend regen die Autoren an, die nötige Photodisruption mit einem Piko- oder Femtosekundenlaser durchzuführen, um die Präzision der Schnitte zu erhöhen, die möglicherweise eingebrachten Streuzentren zu minimieren, die Wahrscheinlichkeit für die Erzeugung eines Katarakts zu reduzieren [Gwo 95] und den Volumenzuwachs durch die Kavitationsblasen zu begrenzen oder ganz zu vermeiden. Die Zunahme der Verformbarkeit sollte dann noch stärker ausgeprägt sein.

Bezug nehmend auf diese Anregungen wird im folgenden Kapitel eine erste Studie zur verbesserten Verformbarkeit bei Linsen nach Erzeugung von Schnitten mit ultrakurzen Laserpulsen vorgestellt.

5 Experimentelle Methoden zur Presbyopiebehandlung mit ultrakurzen Laserpulsen

In diesem Kapitel werden Experimente und Methoden vorgestellt, die dazu dienen, eine Schnittführung innerhalb der Linse eines Auges zu erzielen, mit der ein Gewinn an Verformbarkeit der Linse einhergeht. Während bei Krueger et al. noch von Elastizitäten die Rede ist [Kru 01], zielen die sich anschließenden Arbeiten nicht darauf ab, die Elastizität des Linsenmaterials zu verändern, sondern die Linse als ganzes besser und leichter verformbar zu machen. Grundannahme ist hierbei, dass der Muskel aktiv genug bleibt, um den Zonulafasern Platz zu geben, ihre Spannung zu verkleinern und dass die Linsenkapsel soweit elastisch bleibt, dass eine Verformung der Linse an sich möglich wäre.

Im folgenden werden dafür die Methoden vorgestellt und Experimente anhand von Augen von Schweinen ex vivo und Kaninchenaugen in vivo durchgeführt. Weiterhin können grundlegende Effekte auch an einer dem Wassergehalt der Linse angepassten Modells substanz durchgeführt werden. Dafür wurde Polyacrylamid (PAA) verwendet (zur Herstellung siehe Anhang B).

5.1 Strahlführung und Applikationseinheit

Wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt, ist es möglich, dreidimensionale Schnittgeometrien innerhalb für die Laserwellenlänge transparenter Materialien zu erzeugen. Die Schnitte im Innern der Linsen oder der Modells substanz PAA stellen insofern an den Laser und

die Fokussierung keine besonderen Ansprüche, außer dem, dass die Laseremission außerhalb der Absorptionsbereiche der Linse liegt. Wichtig ist vielmehr eine Halterung, die es erlaubt mit hoher Positioniergenauigkeit Schnitte im Inneren eines Auge in der Linse zu generieren. Da, wie im Folgenden gezeigt wird, eine Genauigkeit von unter 5 Mikrometern notwendig ist, muss eine Fixationseinheit für die Augen folgende Kriterien erfüllen. Sie muss sowohl eine Variabilität in der Schnittführung in allen drei Raumrichtungen erlauben, als auch eine hohe Fokussierbarkeit für möglichst hohe Energiedichten zulassen, sowie das Auge auch für Tierexperimente so stark fixieren, dass die Präzision gewährleistet ist.

Der maximal zu bearbeitende Bereich liegt dabei transversal in der Größenordnung des Linsendurchmessers (10 mm) sowie in axialer Richtung im Bereich der Linsendicke. Als Positionier- und Fokussiereinheit wurde dafür ein X-Y-Galvanometer-Scansystem der Firma GSI-LUMONICS (Unterschleißheim, Deutschland) eingesetzt. Die damit zu erreichende Positioniergenauigkeit liegt unter einem Mikrometer bei einem festen Arbeitsabstand von 75 mm. Da die Fokussierung nach dem Scannen geschieht, treten bei der Verwendung von Scannersystemen mit auf Achsen montierten Spiegeln grundsätzlich zwei Fehler auf. Zum einen ist die Bildebene, also die Fokussierebene gekrümmt. Der Fokus wandert auf einem Kreisbogen um die letzte scannende Achse (*f-Fehler*). Die Kompensation dieses Fehlers erfolgt über Korrekturoptiken, durch die die gewölbte Bildebene in eine plane Fläche übergeht. Ist aber der Fokusfehler korrigiert, bedeutet eine konstante Winkelgeschwindigkeit der ablenkenden Achse nicht mehr eine konstante Verfahrensgeschwindigkeit des Fokus in der Bildebene. Die Geschwindigkeit nimmt zum Rand des Bearbeitungsfeldes zu. Dieser Winkelfehler (*Θ-Fehler*) kann ebenfalls über geeignete Optiken, so genannte *f-Θ-Optiken* korrigiert werden. Übrige mechanische Fehler bezüglich der Langzeitstabilität der Nullpunktlage und der auslenkungsabhängige Drift der Spiegel liegen unter $0,5 \mu\text{m}$. Die maximale Eingangsapertur des Scannersystems beträgt 15 mm. Die Ansteuerung erfolgt über eine Datenkarte mittels eines selbst geschriebenen C-Programmes. Das Programm steuert ebenfalls die anschließend beschriebene Positionierung in Z-Richtung. Die Initialisierung für die Positionierung gibt jeweils das Triggersignal des Lasersystems.

Fokussieroptiken, die wie die verwendete den *f*- und *Θ*-Fehler beheben, haben große Glaswege. Bei der Fokussierung von ultrakurzen Laserpulsen kann es daher durch Dispersion

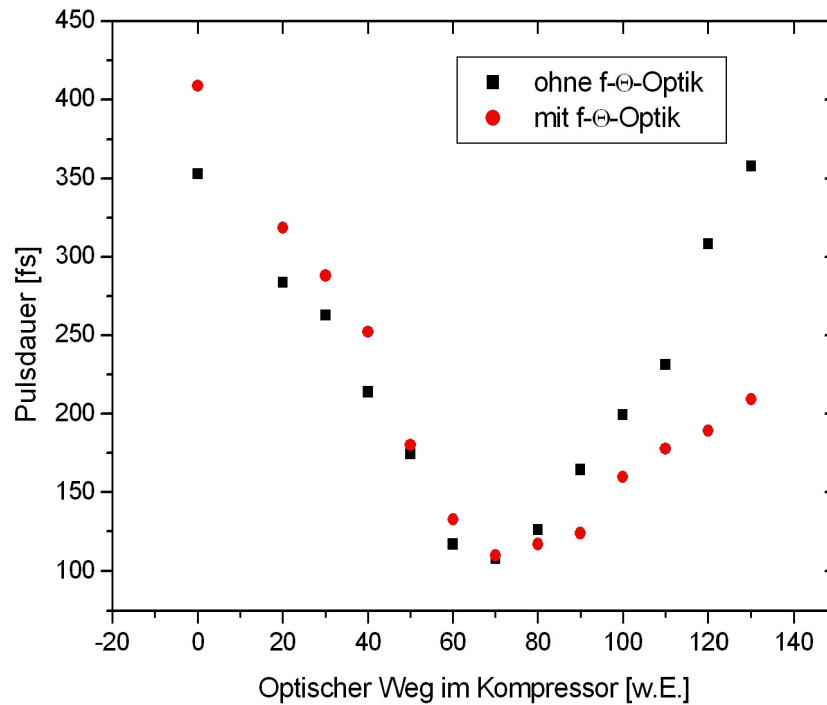


Abbildung 5.1: Einfluss der f-Theta-Optik auf die Pulsdauer in Abhängigkeit des im Kompressor erzeugten Pre-Chirps.

zur Vergrößerung der Pulsdauer kommen. Um diesen Einfluss auf die Pulsdauer am Ort der Applikation zu messen, wurde die Pulsdauer hinter der Fokussieroptik bestimmt. Abbildung 5.1 zeigt die Pulsdauer in Abhängigkeit des Lichtweges im Kompressor des in Abschnitt 2 beschriebenen BRIGHT-Lasersystems. Dabei ist die Änderung des Lichtweges im Kompressor, also die Veränderung des Chirps der ultrakurzen Pulse, in willkürlichen Einheiten dargestellt. Der Graph zeigt deutlich eine minimale Pulsdauer bei gleicher Weglänge im Kompressor; sowohl bei Messung der Pulsdauer hinter, als auch im Vergleich bei Messung der Pulsdauer vor der Optik. Hieraus kann geschlossen werden, dass die Optik bereits optimal auf die verwendete Pulsdauer von etwa 120 fs abgestimmt ist.

Die Positionierung des durch die f-Theta-Optik in einem festen Arbeitsabstandes fokussierten Lasers in Ausbreitungsrichtung (z-Richtung) erfolgt über ein Verschieben des zu bearbeitenden Objektes (Auge, Linse oder Modellschicht) gegenüber der Scan- und Fokus-

sierereinheit. Dazu wird eine Kontakteinheit (siehe Abbildungen 5.3 und 5.4) über einen Mikropositioniertisch der Firma PHYSIK INSTRUMENTE (Karlsruhe, Deutschland) gegenüber der Fokussieroptik in 100 nm Schritten beweglich gelagert (siehe Abbildung 5.2). Die Ansteuerung erfolgt ebenfalls über die verwendete Scannerdatenkarte und unter Ausnutzung des Lasertriggersignals.

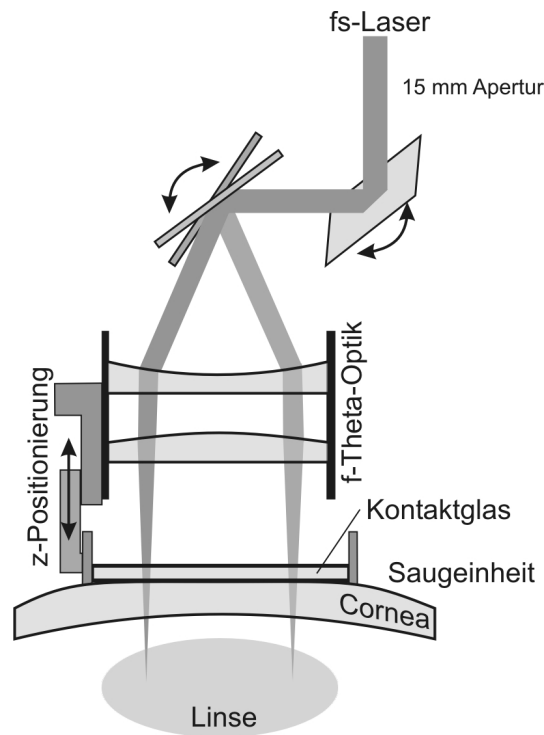


Abbildung 5.2: Skizze der Ablenkeinheit, der Fokussieroptik und der Saugereinheit

Für die Fixation des kompletten Augenbulbus beziehungsweise der entnommenen Linse, aber auch für die Fixierung der Augen bei den in-vivo-Experimenten wurde sowohl eine Saugmaske als auch ein Linsenhalter mit Kontaktglas entwickelt. Die Saugmaske (Abbildung 5.3) besteht aus biokompatiblen *PMMA* und beinhaltet zur Abflachung der Hornhaut ein austauschbares Glasplättchen. Diese Abflachung ist notwendig, um einen verzeichnungsfreien Eintritt der Laserstrahlung ins Auge zu gewährleisten und so die Strahlqualität zur optimalen Fokussierung zu erhalten. Radien und Abstände verschiedener entwickelter Saugmasken sind dabei den anatomischen Gegebenheiten von Schweine- bzw. Kaninchenaugen angepasst. An die Saugmaske kann mittels einer Pumpe ein Unterdruck von 200 mmHg (266 hPa) angelegt werden. Der Linsenhalter (Abbildung 5.4)

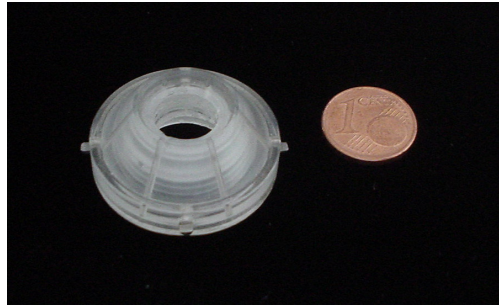


Abbildung 5.3: Bild der Saugmaske für Schweineaugenbulbi

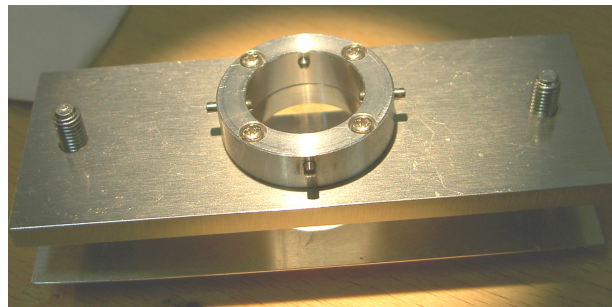


Abbildung 5.4: Bild des Halters für enukleierte Linsen

besteht aus einer Mulde, um die Linse zu zentrieren und wiederum einem Kontaktglas, mit dem die Linse sowohl leicht abgeflacht wird, als auch ihre Fixierung erreicht werden kann. Dabei ist darauf zu achten, dass der äußere Druck extrem gering gehalten werden muss, um ein Aufbrechen der inneren Linsenstruktur oder eine Trübung zu vermeiden.

Fokusradius

Die Kenntnis der Größe des Fokusbereichs $2w_0$ ist von Bedeutung, da die Schnitte innerhalb der Linse aus einer Aneinanderreihung von einzelnen im Fokusbereich erzeugten laserinduzierten optischen Durchbrüchen entstehen. Weiterhin ist sie notwendig, um die applizierten Laserenergien in Intensitäten umzurechnen und damit Vergleiche durchführen zu können. Zur Bestimmung des Fokusbereichs hinter der f-Theta-Optik wurde die *Knife-Edge*-Methode angewandt. Dabei wird eine harte Apertur (z.B. eine Rasierklinge) schrittweise senkrecht zur Strahlrichtung in den Strahl geschoben. Die transmittierte Strahlung kann gemessen und durch Differentiation das Strahlprofil gewonnen werden.

Wird dieses Verfahren an mehreren Positionen z im fokussierten Strahl durchgeführt, kann aus den einzelnen Strahlradien $w(z)$ nach folgender Formel der minimale Strahlradius im Fokus bestimmt werden [Kog 66]:

$$(5.1) \quad w(z) = w_0 \sqrt{1 + \left(\frac{M^2 \lambda (z - z_0)}{\pi n_0 w_0^2} \right)^2}$$

$M^2 = \frac{\pi w_0 \Theta}{4\lambda}$ mit dem Öffnungswinkel Θ im Fernfeld stellt dabei ein Maß für die Fokussierbarkeit der Laserstrahlung dar, also die Abweichung der tatsächlich erreichbaren von der theoretisch möglichen Fleckgröße, λ ist die verwendete Wellenlänge und n_0 der Brechungsindex des verwendeten Mediums.

Damit ergibt sich das in Abbildung 5.5 dargestellte Messergebnis. Nach Gleichung 5.1 ergibt sich der Fokusradius des eingesetzten Systems zu $w_0 = 3,67 \mu\text{m}$.

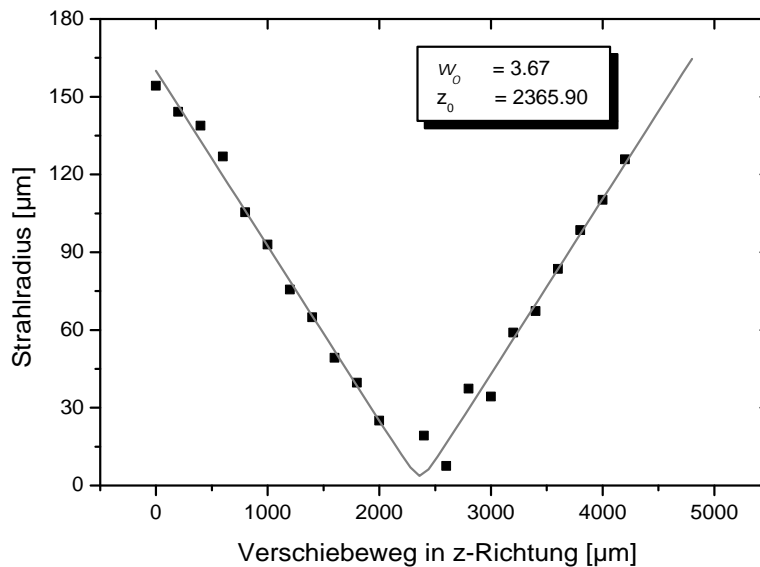


Abbildung 5.5: Strahlteile an unterschiedlichen Positionen in Ausbreitungsrichtung

5.2 Erzeugung von Gleitebenen in der Linse

Im folgenden Abschnitt werden Schnitte, Schnittebenen und Gleitebenen sowohl in Linsen, als auch in Modellsubstanz PAA generiert. Dabei werden zunächst die verwendeten Schnittgeometrien vorgestellt, dann die notwendigen Parametersätze erarbeitet, Optimierungen vorgenommen und abschließend die Änderungen in der Verformbarkeit ermittelt.

5.2.1 Schnittgeometrien

Grundsätzlich kommen als Schnittebenen innerhalb der Linse sagittale beziehungsweise axiale Schnitte, das heißt Schnitte vom anterioren zum posterioren Pol und frontale Schnitte, das heißt Schnitte in der Ebene des Linsenäquators oder parallel dazu in Frage. Darüber hinaus können auch Variationen und Kombinationen daraus geschnitten werden, wie in Abschnitt 5.3 gezeigt wird. Es sollen aber insbesondere die sagittalen bzw. axialen (im Folgenden nur mit *sagittal* bezeichnet) und die *frontalen* Schnitte als „Elementarbausteine“ betrachtet und grundlegende Effekte an ihnen aufgezeigt werden.

Dabei besteht ein Schnitt aus der Aneinanderreihung von einzelnen laserinduzierten optischen Durchbrüchen. Das Gewebe wird durch die Kavitationsblasen in der Größenordnung des Fokusvolumens zerrissen. Das Nebeneinandersetzen dieser Durchbruchsregionen führt so zu einem ein-, zwei- oder dreidimensionalen Schnitt.

Als frontaler Schnitt wird nun ein Ring in einer definierten Tiefe in der Augenlinse geschnitten (Abbildung 5.6). Der Schnitt erfolgt in Form einer archimedischen Spirale, das

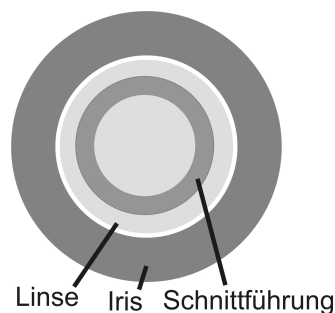


Abbildung 5.6: Skizze der frontalen Schnittgeometrie: Ring

heißt, der Radius nimmt jeweils um einen festen, frei wählbaren Abstand zu. Dieser ist

der gleiche, wie der Abstand zwischen zwei benachbarten Fokussierungspunkten des Lasers. Der so genannte *Spotabstand* d_s ist somit als Parameter frei wählbar. Darüber hinaus sind Innen- und Außendurchmesser (R_i und R_a) des Ringes über das Programm wählbar, sowie die Tiefe (z) der Schnittebene in der Linse.

Als sagittale Schnitte wurden zwei Geometrien gewählt. Zum einen ein Zylinder, bei dem einzelne Kreise übereinander gesetzt wurden. Dabei ist sowohl der unmittelbare Spotabstand d_s variierbar, als auch der Abstand der Ringe voneinander d_z . Natürlich sind Radius R , Höhe h und Position, also Tiefe z innerhalb der Linse frei wählbar (Abbildung 5.7).

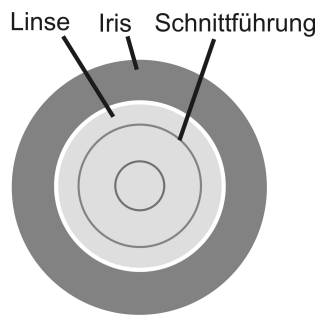


Abbildung 5.7: Skizze einer sagittalen Schnittgeometrie: Zylinder

Weiterhin sind als sagittale Basiselemente Flächen denkbar, die die Linse von vorn nach hinten zerteilen. Abbildung 5.8 zeigt eine Skizze der so zu erzielenden Schnitte. Als Parameter sind der Spotabstand in transversaler d_s sowie in axialer d_z Richtung frei einstellbar; weiterhin die Gesamthöhe der Struktur h , die Tiefe also Position innerhalb der Linse z sowie die Anzahl der Flächen und deren zentraler Abstand von der optischen Achse R_i , sowie der distale Abstand R_a . Die gewollt gleiche Nomenklatur soll verdeutlichen, dass die Flächen auf einem Kreis um die optische Achse beginnen und auf einem ebensolchen enden.

Bei allen Elementen ist die Pulsenergie des Lasers frei wählbar.

Neben den Elementarschnitten wird insbesondere ein kombinierter Schnitt untersucht, der alle Komponenten vereint. Abbildung 5.9 zeigt eine Skizze des im Folgenden *steering wheel pattern* genannten Kombinationsschnitts. Dabei wird posterior ein Ringsegment geschnitten, dem sich am inneren und äußeren Rand Zylinder nach anterior erstrecken. Diese werden wiederum von einem Ringsegment auf der anterioren Seite begrenzt. Die-

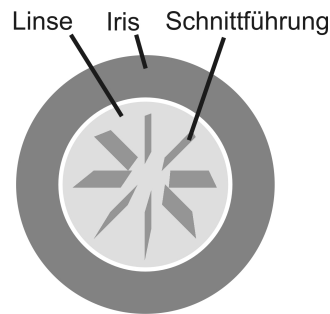


Abbildung 5.8: Skizze der frontalen Schnittgeometrie: Sternschnitt

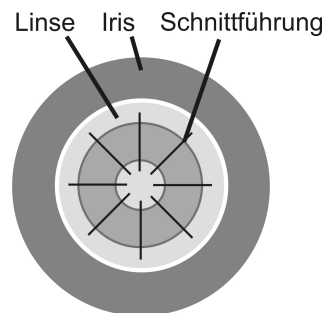


Abbildung 5.9: Skizze der kombinierten Schnittgeometrie: *steering wheel pattern*

sen so geschnittenen Ring durchziehen die beschriebenen Sternschnitte. Zumeist werden davon 4 oder 8 erzeugt. Dabei können die Flächen entweder vom innerem zum äußeren Durchmesser reichen, oder aber diesen unter- oder (zumeist) überschreiten. Um eine Abschirmung des Lasers beim Fokussierung durch zuvor eingebrachte Schnitte zu verhindern, wird im Gegensatz zur obigen Beschreibung der anteriore Ring als letztes Element geschnitten.

Bei den folgenden Bewertungen der Schnittqualitäten wird der Unterschied zwischen resistenter Gasblase am Ort des laserinduzierten optischen Durchbruchs und einer so genannten Defektstelle gemacht. Wie im vorherigen Abschnitt 2.1.2 beschrieben, folgt auf den optischen Durchbruch bisweilen eine Gasblase, die erst in Minuten oder Stunden in Lösung geht. Es wird im folgenden angenommen, dass beim Vorhandensein solcher Gasblasen die Bearbeitungsparameter nicht optimal gewählt wurden. Demgegenüber steht die optisch detektierbare Defektstelle. Bei lichtmikroskopischen Aufnahmen ist diese deutlich als dunkle Verfärbung zu erkennen. Zu gewährleisten bleibt dann, ob eine Aneinander-

reihung von Defektstellen zu einem realen Schnitt führt. Dies wird jeweils im Einzelfall evaluiert.

Zur Untersuchung der Schnitte wurde neben den Linsen von Schweinen und Kaninchen ein Polymer verwendet. Dieses Polymer (**Poly**achrylamid (PAA)) hat die besondere Eigenschaft, dass bei der Herstellung ein sehr hoher Wassergehalt eingestellt werden kann, der wie bei der Linse zwischen 65 % und 70 % liegt [Fis 73b] (siehe Anhang B).

Weiterhin wird basierend auf den Ergebnissen von Heisterkamp [Hei 02] der Scanalgorithmus für die Ringsegmente dahingehend modifiziert, dass die zu schneidenden Strukturen zweimal durchlaufen werden. Beim ersten Durchlauf wird ein doppelter Abstand $2d_s$ zwischen den einzelnen Fokuspunkten gelassen (siehe Abbildung 5.10). Der zweite Durchlauf erfolgt ebenfalls mit doppeltem Spotabstand, allerdings um einen Spotabstand versetzt, so dass die Gasblasendynamik (vgl. Abschnitt 2.1.2) der benachbarten, im vorigen Durchlauf erzeugten Blase abgeschlossen ist, bevor der räumlich unmittelbar benachbarte optische Durchbruch erzeugt wird. Dadurch kann vermieden werden, dass die am Ort des Fokus verbleibenden Gasblasen eine negative Auswirkung auf die anschließende Fokussierung haben.

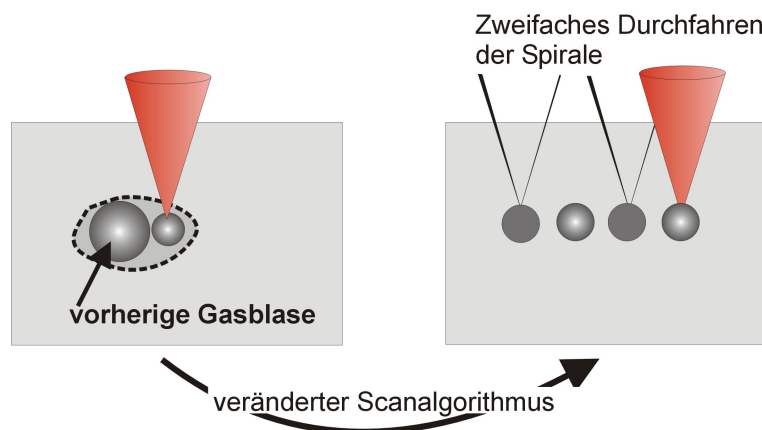


Abbildung 5.10: Schneiden der Struktur durch zweimaligen Durchlauf

5.3 Optimierung der Schnittqualität

In den Abbildungen 5.11 sind jeweils lichtmikroskopische Aufnahmen eines Teils eines geschnittenen Ringsegments in einer Schweinelinse dargestellt. Dabei wurden sowohl

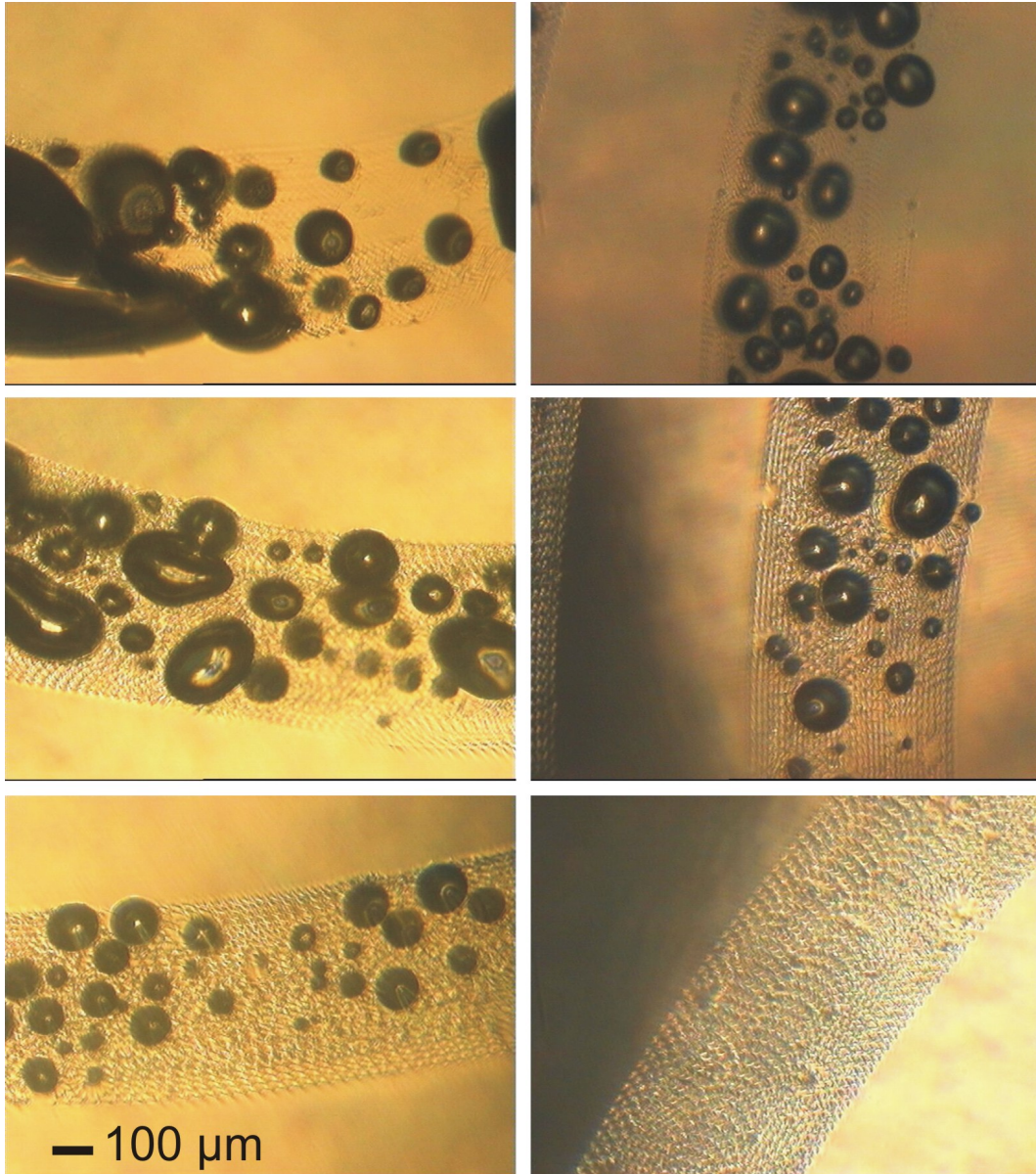


Abbildung 5.11: Einfluss der Parameter Spotabstand d_s und Pulsenergie E auf die Schnittqualität. Linke Spalte: $E = 4 \mu J$, rechte Spalte: $E = 2 \mu J$; Zeilen von oben nach unten: $d_s = 5 \mu m$, $d_s = 7 \mu m$ und $d_s = 9 \mu m$

Spotabstand d_s als auch Pulsenergie variiert. Die Schnitte in den linken Bildern wurden mit einer Pulsenergie von $4 \mu J$ erzeugt, die in den drei rechten Aufnahmen mit lediglich

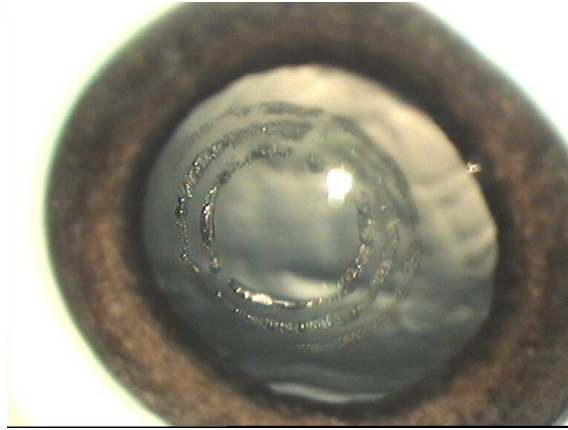


Abbildung 5.12: Ringschnitte mit $E = 4 \mu J$ im Schweineauge

$2 \mu J$. In den Zeilen sind jeweils gleiche Spotabstände dargestellt. In der oberen Zeile $d_s = 5 \mu m$, in der Mitte $7 \mu m$ und unten $9 \mu m$. Es ist ersichtlich, dass mit zunehmendem Spotabstand und abnehmender applizierter Energie die Schnitte weniger große Gasblasen enthalten. Betrachtet man nur das Bild mit $4 \mu J$ und nur $5 \mu m$ Spotabstand so sind viele große, im Bild schwarze Blasen sichtbar. Teilweise sind diese nicht mehr rund, sondern folgen deutlich in der Form mehreren kleineren Blasen und sind so als Zusammenschluss vieler Gasblasen deutlich zu erkennen. Neben den Blasen sind einige Defektstellen dunkel in der Größenordnung des Laserfokuss zu sehen, insbesondere im unteren mittleren Bereich. Auffällig ist aber auch, dass im mittleren oberen Bereich sowohl keine Defektstellen als auch keine Gasblasen auszumachen sind. Das kommt dadurch zu Stande, dass große resistente Gasblasen den Laserstrahl teilweise oder komplett Abschatten und die Fokussierungsebene ebenso überdecken. Dadurch reicht die applizierte Energie am Ort des Fokus nicht mehr aus, um einen optischen Durchbruch zu erzielen. Abbildung 5.12 gibt einen Eindruck, wie die oben in der linken Spalte in den Ausschnitten dargestellten Ringe im Auge in der Linse aussehen.

Die Erkenntnis, dass Spotabstand und Energie ins richtige Verhältnis gesetzt werden müssen, führt im Folgenden zu einer deutlichen Reduzierung der Pulsenergie. Eine Vergrößerung, wie zur Verdeutlichung oben schon vorgenommen, erscheint nicht sinnvoll, da der Fokussdurchmesser und damit die Ausdehnung des laserinduzierten optischen Durchbruchs wie in Abschnitt 5.1 beschrieben im Bereich von $5 \mu m$ liegt. Um einen deutli-

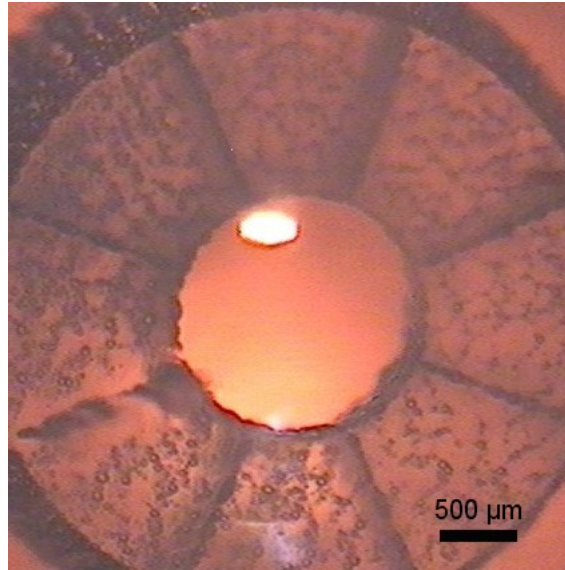


Abbildung 5.13: Kombinerter Schnitt in einer Schweinelinse mit $E = 1 \mu J$ und $d_s = 5 \mu m$

chen Schnitt zu gewährleisten, sollte ein gewisser Überlapp eingehalten werden, somit wird der Spotabstand im Folgenden stets (wenn nicht anders angegeben) zu $5 \mu m$ gewählt. Dementsprechend muss die Energie deutlich reduziert werden, um große resistente Gasblasen zu vermeiden. Ein *steering wheel* Schnitt mit reduzierter Pulsenergie in einer Schweinelinse ist in Abbildung 5.13 zu sehen. Dabei wurde $1 \mu J$ Pulsenergie und ein Spotabstand von $d_s = 5 \mu m$ verwendet. Deutlich zu erkennen sind die gleichmäßig angeordneten resistenten Gasblasen, die aber im Vergleich zu Abbildung 5.11 schon deutlich kleiner ausfallen. In den sagittalen Schnitten hingegen sind die Schnittflächen anscheinend ausschließlich durch Gasblasen ausgefüllt.

Um dieses unterschiedliche Ergebnis zu verdeutlichen, sind in Abbildung 5.14 lediglich ein Ringsegment und zwei Zylinder in einer Schweinelinse erzeugt worden. Die Zylinder haben Durchmesser von 2 mm und 4 mm, der Ring füllt die davon eingeschlossene Fläche aus. In der Aufnahme unter Beleuchtung mit einer Spaltlampe sind die Zylinderschnitte sehr deutlich zu erkennen, die Ringfläche aber ist weit weniger stark ausgeprägt. Die applizierte Pulsenergie lag bei lediglich $620 nJ$. Gasblasen sind im Ringschnitt nicht mehr zu erkennen, in den Zylindern nur zu erahnen.

Noch deutlicher wird diese Tendenz bei dem kombinierten Schnitt in einer Schweinelinse



Abbildung 5.14: Zwei zylindrische Schnitte (2 mm und 4 mm) und ein Ringschnitt (2 mm Innendurchmesser bis 4 mm Außendurchmesser) in einer Schweinelinse; $d_s = 5 \mu m$ und $E = 620 nJ$

in Abbildung 5.15. Dabei sind alle Schnitte mit 800 nJ Pulsenergie erzeugt worden, große resistente Gasblasen sind aber nur in den sagittalen und axialen Schnitten zu

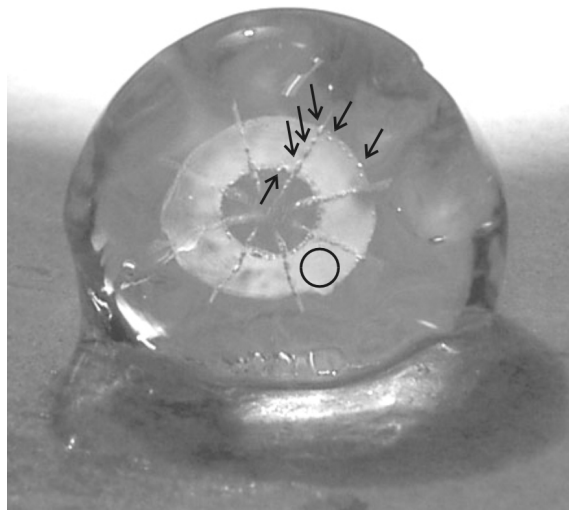


Abbildung 5.15: Extrahierte Schweinelinse mit kombiniertem Schnitt mit $E = 800 nJ$ und $d_s = 5 \mu m$

erkennen (schwarze Pfeile), also sowohl in den Zylindern innen und außen, als auch in den sternförmig angeordneten Flächen. Der Schnitt des Ringsegments dagegen ist sehr homogen (z.B. schwarzer Kreis).

Reduziert man die Pulsenergie auf lediglich 660 nJ (Abbildung 5.16) sind die Frontalschnitte nicht mehr sichtbar, wohl aber die sagittalen Schnitte. Dort sind insbesondere

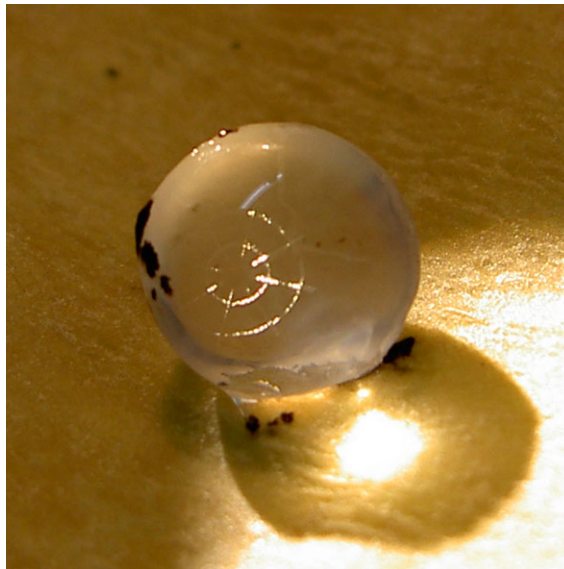


Abbildung 5.16: Kombiniertes Lichtmikroskopbild einer Schweinelinse mit $E = 660 \text{ nJ}$ und $d_s = 5 \mu\text{m}$

auch resistente Gasblasen durch starke Streuung und Reflexion zu erkennen.

Zur Verdeutlichung dieser lichtmikroskopischen Aufnahmen der Linsen wurden auch histologische Schnitte angefertigt (siehe Anhang C). Der Effekt eines feineren Schnittes aufgrund eines größeren Spotabstandes ist auch auf dem histologischen Schnitt in Abbildung 5.17 erkennbar. Im linken Bereich (zwischen den Pfeilen) ist ein Schnitt mit größerem Spotabstand $d_s = 6 \mu\text{m}$, also geringerem Überlapp und daher kleineren Blasen zu sehen. Die Blasen sind zum Zeitpunkt der Fixierung schon weitestgehend in Lösung gegangen. Fast überall ist lediglich der feine Schnitt als dunkler Strich erkennbar. Bei gleicher Energie ($E = 1 \mu\text{J}$) aber geringerem Spotabstand $d_s = 4 \mu\text{m}$ entstehen größere Blasen, die auch nach Anfertigen des histologischen Schnitts noch deutlich im rechten Bereich (zwischen den Pfeilen) zu erkennen sind. Die übrigen Risse im Linsengewebe sind Artefakte des Fixierungsprozesses.

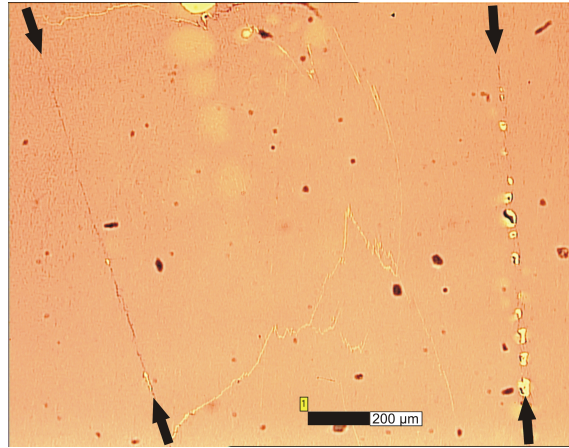


Abbildung 5.17: Histologischer Schnitt einer bearbeiteten Schweinelinse; erkennbar 2 Schnitte mit unterschiedlichem Spotabstand, $d_s = 6 \mu m$ (links zwischen den Pfeilen) und $d_s = 4 \mu m$ (rechts zwischen den Pfeilen)

Beim Prozess der Fixierung und Einbettung der Linsen, um histologische Schnitten zu erhalten (Anhang C), diffundiert Gas aus den Blasen ins Linsengewebe. Dadurch sind die Blasen auf den histologischen Schnitten kleiner als jene, die direkt nach Erzeugung des Schnittes beobachtet werden können.

Da, wie vorher gezeigt, deutliche Gasblasen durch einen zu großen Überlapp (bei gegebener Energie) beziehungsweise zu viel Energie (bei einem gegebenen Überlapp) zu Stande kommen, soll im Folgenden die Schnittqualität der sagittalen und axialen Schnitte unter Berücksichtigung dieser Tatsache verbessert werden.

Weil zum einen eine weitere Energiereduzierung nicht mehr zu einem optischen Durchbruch ausreicht und zum anderen eine Veränderung der Pulsenergie während eines durchgeführten kombinierten Schnittes mit hohem technischen Aufwand verbunden ist, kann als Parameter lediglich der axiale Spotabstand d_z variiert werden. Daher wird im Folgenden dieser Einfluss bei Sagittalschnitten überprüft.

Die Durchbruchsregion folgt für kleine Numerische Aperturen in der Form dem Fokussvolumen (Abschnitt 2.1.2). Das bedeutet, dass die laterale Ausdehnung des Fokus im Bereich von $5 \mu m$ liegt, die axiale, in Strahlrichtung gemessene Größe aber im Bereich der Rayleighlänge $z_R = \frac{\pi w_0^2}{\lambda}$. Die Rayleighlänge ergibt sich rechnerisch mit $\lambda = 780 \text{ nm}$ und $w_0 = 3,67 \mu m$ hier zu $z_R = 54,25 \mu m$. Das führt zu einem sehr hohen Überlapp der Fo-

kusvolumina in axialer Richtung und kann die große Blasenbildung in Sagittalschnitten erklären.

Zur Verifizierung wurden zwei Konzepte verfolgt. Zum einen kann der Pulsabstand in axialer, also z-Richtung vergrößert werden (Abbildung 5.18). Zum anderen ist es möglich, die sagittalen Schnitte mit einem leichten Versatz in transversaler Richtung zu generieren (Abbildung 5.19). Es entstehen also praktisch Schnitte unter Winkeln gegen die Einstrahlrichtung.

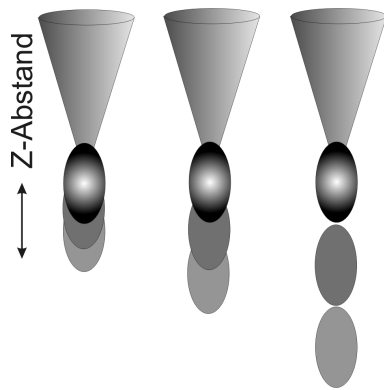


Abbildung 5.18: Schematische Darstellung der Variation des z-Abstandes

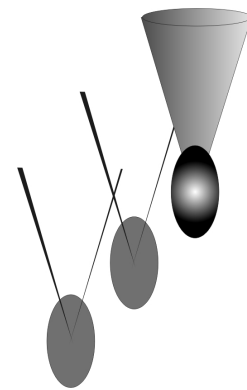


Abbildung 5.19: Schematische Darstellung der Sagittalschnitte unter einem Winkel zur Einstrahlrichtung (Kegelschnitte)

Ein Vergleich zwischen vier unterschiedlichen Spotabständen in z-Richtung ist in Abbildung 5.20 gezeigt. Dabei wurden Zylinderschnitte zur Verdeutlichung und besseren Auswertbarkeit in PAA generiert, die Aufnahme erfolgte in Strahlrichtung. Die Modellsubstanz PAA eignet sich aufgrund ihrer homogenen Struktur als Linsengewebeersatz zur Ermittlung der Schnittparameter sehr gut. Allerdings muss beim Verwenden von PAA berücksichtigt werden, dass eine geringfügig höhere Pulsenergie benötigt wird, um die gleichen Effekte wie in der Linse zu erzeugen. Der laterale Spotabstand d_s ist in allen Fällen $5 \mu m$. Lediglich der Abstand in z-Richtung wurde variiert. Dabei ist der Zylinder 5.20(a) mit einem z-Abstand d_z von $5 \mu m$, (b) mit $d_z = 10 \mu m$, (c) mit $d_z = 20 \mu m$ und (d) mit $d_z = 40 \mu m$ erzeugt worden. Beim innersten Schnitt (a) ist ein großer, komplett umlaufender Schatten zu erkennen. Folglich ist der gesamte Schnitt mit Gas

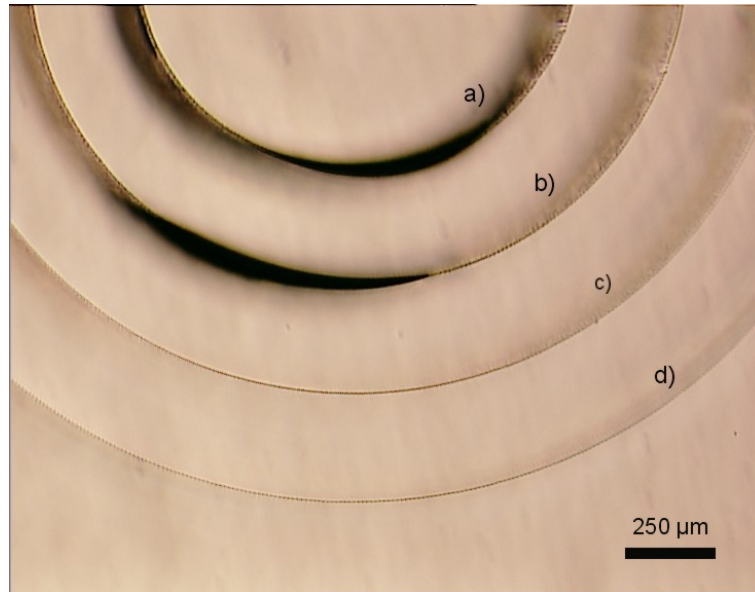


Abbildung 5.20: Vergleich der Zylinder mit unterschiedlichen z -Abständen d_z ; a) $d_z = 5 \mu m$, b) $d_z = 10 \mu m$, c) $d_z = 20 \mu m$, d) $d_z = 40 \mu m$

gefüllt. Schnitt (b) zeigt an einigen Stellen im Verlauf des Zylinders ebenfalls sehr große, Gas gefüllte Hohlräume, teilweise ist der Schnitt aber auch glatt und ohne Gaseinschluss. Im Zylinder (c) sind keinerlei Gasblasen nach dem Schneiden mehr zu erkennen. Der geschnittene Bereich ist aber deutlich dunkler, als beim Schnitt (d) mit $40 \mu m$. Dort können teilweise einzelne Defektstellen ausgemacht werden, aber es gibt auch Bereiche, in denen der Schnitt kaum noch sichtbar ist.

Einen Eindruck von der Schnittbreite gibt vor allem auch Abbildung 5.21. Zur kontrastreicheren Darstellung wurde die Aufnahme mittels eines Phasenringobjektives gemacht. Veränderungen der optischen Eigenschaften der PAA-Probe werden hell dargestellt, unverändertes Polymer bleibt schwarz. Die großen hellen Stellen im Bereich der inneren beiden Ringe kommen durch die starken Veränderungen aufgrund der eingelagerten Gasblasen zu Stande. Der äußerste Schnitt zeigt eindeutig die Aneinanderreihung von Defektstellen genau im Abstand des Spotabstand $d_s = 5 \mu m$. Diese ist insbesondere in der Ausschnittvergrößerung Abbildung 5.22 gut zu erkennen. Dort ist auch deutlich, wie gleichmäßig Schnitt (c) mit $d_s = 20 \mu m$ ist.

Da rein optisch jedoch nicht geklärt werden kann, ob ein tatsächlicher Schnitt mit Trennung des Materials erfolgt ist, wurde versucht, die Zylinder aus dem PAA heraus zu

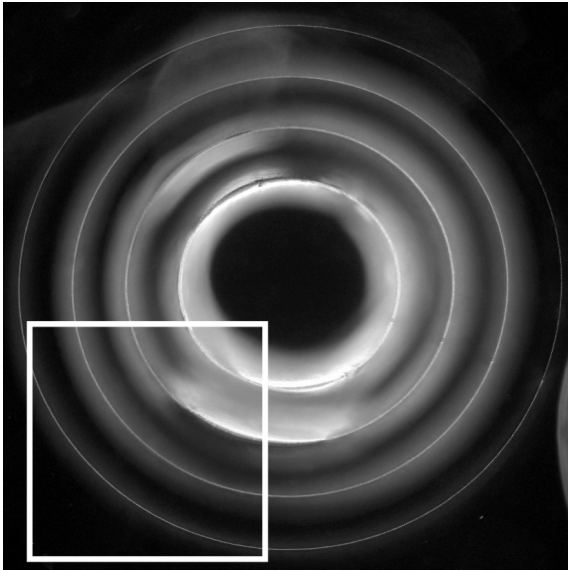


Abbildung 5.21: Lichtmikroskopische Aufnahme von 4 Zylinderschnitten in PAA mittels Phasenkontrast. $E = 1 \mu J$, $d_s = 5 \mu m$ und d_z von innen nach außen: $5 \mu m$; $10 \mu m$; $20 \mu m$; $40 \mu m$; Ausschnittsvergrößerung in Abb. 5.22

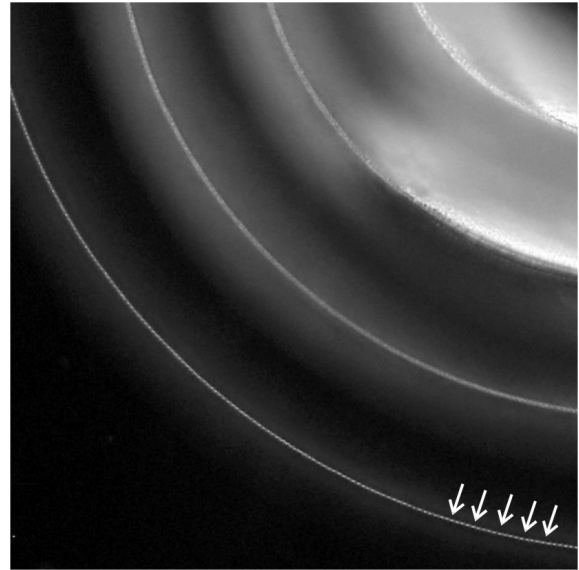


Abbildung 5.22: Ausschnittsvergrößerung des Bereichs unten links aus Abbildung 5.21; gut zu erkennen sind die einzelnen Defektstellen im äußersten Zylinder und der saubere, komplette Schnitt mit $d_z = 20 \mu m$

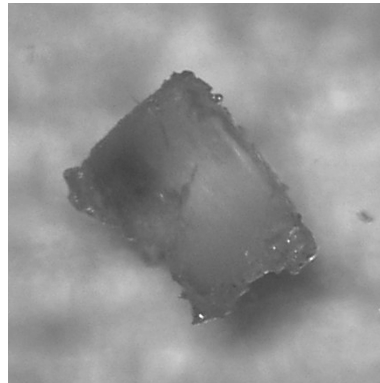


Abbildung 5.23: Aus PAA entnommener Zylinder mit $d_s = 5 \mu m$ und $d_z = 20 \mu m$

präparieren. Abbildung 5.23 zeigt den entnommenen Zylinder mit $d_z = 20 \mu m$, wie er im Schnitt 5.20(c) erzeugt wurde.

Auch die übrigen Zylinder ließen sich einfach aus dem PAA herauslösen.

Neben der Verbesserung der Schnittqualität ist ein weiterer Vorteil dieses veränderten Scanalgorithmusses, dass die Bearbeitungszeit bei größerem Spotabstand kürzer wird. Dieser umgekehrt proportionale Zusammenhang ergibt, dass ein Schnitt mit $d_z = 20 \mu m$ nur ein Viertel der Zeit eines Zylinders mit $d_z = 5 \mu m$ benötigt.

Der zweite beschriebene und verfolgte Ansatz ersetzt die Zylinderschnitte, durch Kegelstumpfschnitte. Dabei werden die sagittalen Flächen unter einem Winkel gegen die Strahlachse geschnitten und sind somit im eigentlichen Sinn nicht mehr rein sagittal. Abbildung 5.24 verdeutlicht die wiederum in einer PAA-Probe geschnittenen Strukturen.

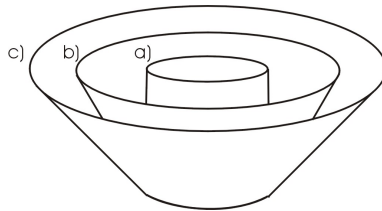


Abbildung 5.24: Erzeugung der Flächen unter einem Winkel zur Einstrahlrichtung; a) Zylinder, b) Kegelstumpf 30° und c) Kegelstumpf 45°

Die geschnittenen Flächen sind in Abbildung 5.25 dargestellt, welche mit einer Pulsenergie von $E = 1,4 \mu J$ und einem Spotabstand $d_s = 5 \mu m$, sowie einem z-Abstand ebenfalls von $d_z = 5 \mu m$ geschnitten wurden. Dabei ist in 5.25(a) ein Zylinder, also ohne Neigung zur optischen Achse, geschnitten; in 5.25(b) ein Kegel mit einer um 30° zur z-Richtung

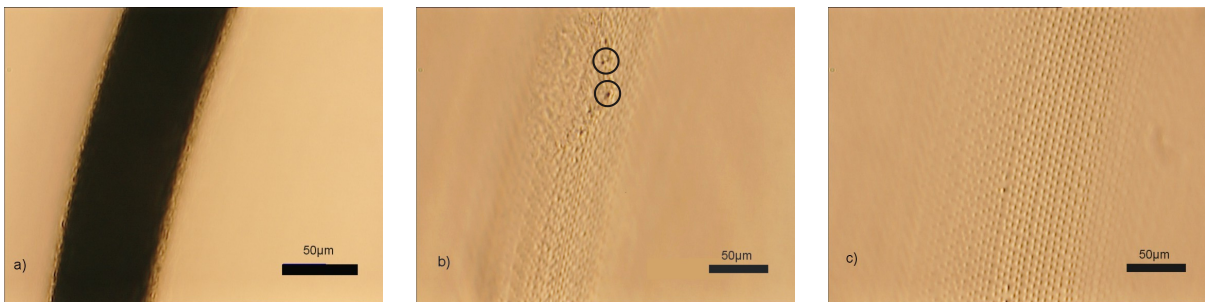


Abbildung 5.25: In PAA geschnittene Flächen mit $E = 1,4 \mu J$ unter verschiedenen Winkeln; a) Zylinder, b) Kegelstumpf 30° und c) Kegelstumpf 45° ; mit $d_s = 5 \mu m$ und $d_z = 5 \mu m$

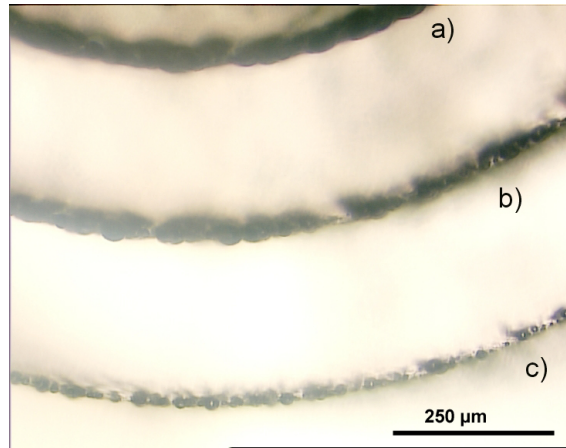


Abbildung 5.26: Drei Zylinderschnitte im Inneren einer Schweinelinse; $E = 580 \text{ nJ}$, $d_s = 5 \text{ }\mu\text{m}$. a) z -Abstand $d_z = 5 \text{ }\mu\text{m}$, b) $d_z = 10 \text{ }\mu\text{m}$, c) $d_z = 20 \text{ }\mu\text{m}$

geneigten Fläche und in 5.25(c) eine um 45° geneigte Fläche. Es ist zu sehen, dass der Schnitt des Zylinders von einer ca. $20 \text{ }\mu\text{m}$ breiten Gasblase gefüllt ist. Da die Abbildungen von oben gemacht wurden, kann bei den Kegeln direkt die geschnittene Fläche gezeigt werden. Der Kegel (b) zeigt im Vergleich zum Zylinder (a) schon keine sichtbaren Blasen mehr, aber Reste einer zuvor diffundierten Blase im oberen Bereich des dargestellten Abschnitts sind zu erkennen (eingekreist in Abb. 5.25(b)). Die größten Blasen liegen hier bei ca. $8 \text{ }\mu\text{m}$. Im Kegel (c) sind keine Gasblasen entstanden. Es sind lediglich die Defektstellen von etwa $3 \text{ }\mu\text{m}$ Breite zu sehen. Wie schon zuvor für die z -Abstandsvariation gezeigt, lassen sich auch hier alle dargestellten Schnitte aus dem PAA-Block lösen.

Die in PAA als Modellsubstanz gezeigten Verbesserungen müssen im Folgenden bei Schnitten im Inneren von Schweinelinsen verifiziert werden. Zur Überprüfung wurden sowohl lichtmikroskopische Aufnahmen der Linsen nach Enukleierung, als auch histologische Schnitte angefertigt.

Ebenso wie die Optimierung in PAA wurde auch die Variation des Spotabstandes in z -Richtung im Inneren von Schweinelinsen vorgenommen. In Abbildung 5.26 sind die lichtmikroskopischen Aufnahmen von drei Sagittalschnitten mit jeweils unterschiedlichem Spotabstand in Strahlausbreitungsrichtung gezeigt. Abbildung 5.26(a) zeigt einen Zylinder mit einem z -Abstand von $d_z = 5 \text{ }\mu\text{m}$. Die Zylinderschnitte 5.26(b) und (c) wurden mit $d_z = 10 \text{ }\mu\text{m}$ beziehungsweise $d_z = 20 \text{ }\mu\text{m}$ geschnitten. Die Pulsenergie betrug jeweils

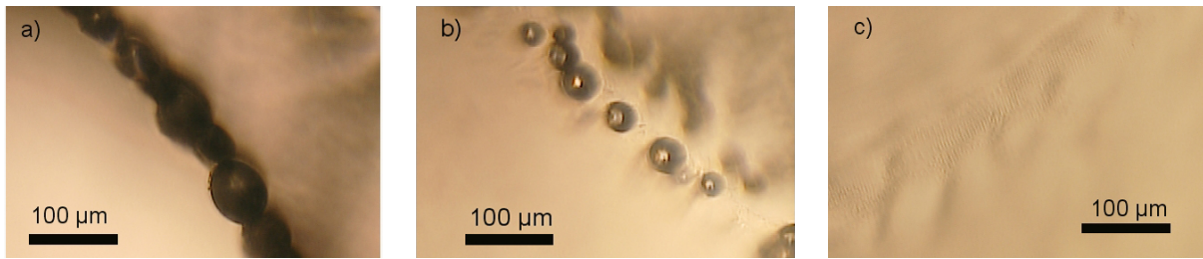


Abbildung 5.27: Schnitte im Inneren einer Linse; Pulsenergie $E = 520 \text{ nJ}$, a) Zylinderschnitt, b) Kegelstumpf mit 30° , c) Kegelstumpf mit 45°

580 nJ . Wie auch in PAA zeigt sich mit zunehmendem Spotabstand in z-Richtung eine Verringerung der Blasenanzahl und des Blasendurchmessers.

In Abbildung 5.27 sind drei Kegelschnitte in einer Schweinelinse dargestellt. Die Schnittführung ist dabei wie in Abbildung 5.24 dargestellt. Die verwendete Pulsenergie liegt bei $E = 520 \text{ nJ}$, der laterale Spotabstand d_s beträgt $5 \text{ }\mu\text{m}$. Der axiale Versatz ist ebenfalls zu $5 \text{ }\mu\text{m}$ gewählt, was den Soptabstand aber zu $5,77 \text{ }\mu\text{m}$ bei 30° Neigungswinkel und $7,07 \text{ }\mu\text{m}$ bei 45° ansteigen lässt. In Abbildung 5.27(a) ist eine deutliche Blasenkette des Zylinderschnitts zu sehen. Die Blasen sind stark ausgeprägt. Im Vergleich dazu sind in Abbildung 5.27(b) kleinere und weniger Blasen zu erkennen. In 5.27(c) schließlich sind keine Gasblasen mehr vorhanden. Lediglich die Defektstellen sind bei einer guten Auflösung noch auszumachen. Die Aufnahmen der einzelnen Schnitte wurden direkt nach dem Schneiden gemacht.

Abbildung 5.28 zeigt einen histologischen Schnitt durch die oben dargestellte Linse. Auch hier weist der Zylinderschnitt deutlich mehr und größere Gasblasen als die beiden anderen Schnitte auf. Der Kegelschnitt, welcher unter einem Winkel von 30° erzeugt wurde, ist schon wesentlich schwächer ausgeprägt und nur vereinzelt sind resistente Gasblasen im Schnitt eingelagert. Der Kegelschnitt, der unter einem Winkel von 45° zur Einstrahlrichtung geschnitten wurde, ist kaum noch zu erkennen. Man kann die Schneidwirkung anhand der stärkeren Färbung in diesem Bereich erkennen.

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse mit denen die Qualität der sagittalen der der frontalen Schnitte angenähert werden sollten, wurden histologische Schnitte angefertigt, bei denen beide Schnittarten im kombinierten Schnitt vorgenommen wurden.

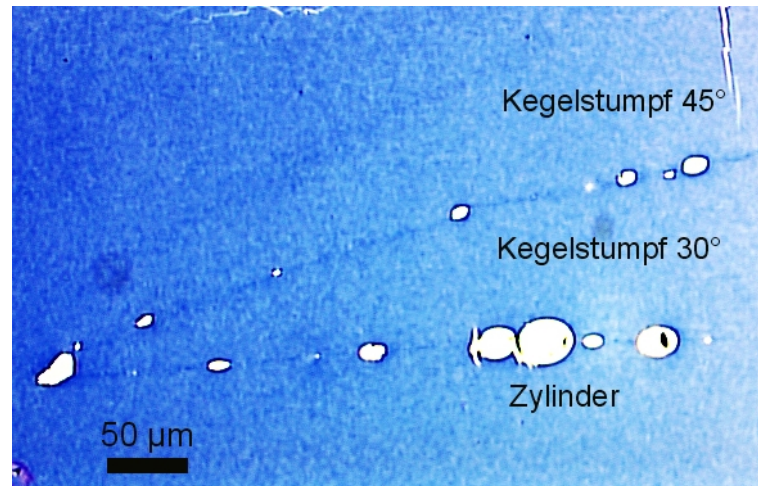


Abbildung 5.28: Histologischer Schnitt durch die in Abbildung 5.27 dargestellte Linse

Abbildung 5.29 zeigt jeweils den Übergang von Sagittalschnitt (von links nach rechts) und Frontalschnitt (von oben nach unten). Dabei ist der untere Sagittalschnitt mit einem Spotabstand in Strahlrichtung $d_z = 5 \mu\text{m}$ generiert worden; wohingegen der obere Schnitt mit $d_z = 10 \mu\text{m}$ erzeugt wurde. Die Frontalschnitte sind jeweils mit $d_s = 5 \mu\text{m}$ geschnitten worden.

Es ist klar zu erkennen, dass die Frontalschnitte sehr fein mit lediglich vereinzelt kleinen Gasblasen (weiße Pfeile) zu erkennen sind. Der Sagittalschnitt mit geringerem Pulsabstand (unten) und daher größerem Pulsüberlapp weist deutlich größere Blasen auf, als der obere. Somit ist die Optimierung klar erkennbar.

Die Verbesserung der Schnittqualität kann anhand von Abbildung 5.30 an einem Schnitt in PAA sehr anschaulich aufgezeigt werden. Während der herkömmliche Schnitt mit gleichbleibenden Spotabständen in allen Richtungen klare Unterschiede zwischen sagittalen und frontalen Schnitten erkennen lässt (5.30 links), sind bei der Variation des Spotabstandes in Strahlausbreitungsrichtung keine Unterschiede mehr erkennbar (5.30 rechts). Die Pulsenergie, die zur Erzeugung dieses kombinierten Schnitts (steering-wheel pattern) in PAA notwendig war, ist in beiden Fällen gleich und optimal eingestellt, wie der saubere, nur durch Defektstellen sichtbare Frontalschnitt zeigt. Aber der sagittale Zylinder und die von der Sternstruktur sichtbaren oberen Enden der Flächen sind im linken Bild sehr deutlich ausgeprägt. Gasblasen füllen die Schnitte teilweise (Sternflächen) oder voll-

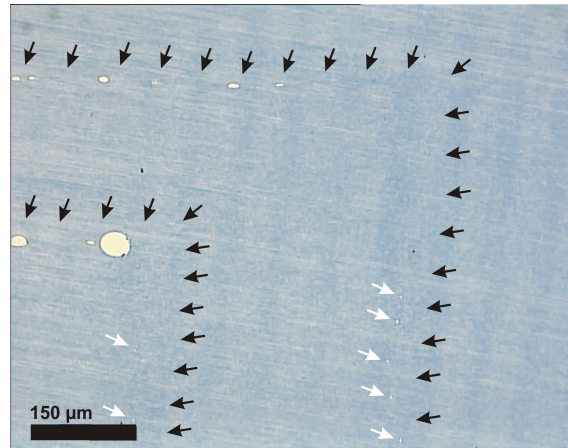


Abbildung 5.29: Histologischer Schnitt einer Linse mit kombiniertem Schnitt: Links unten von links nach rechts der Sagittalschnitt mit $d_z = 5 \mu\text{m}$, links oben der Sagittalschnitt mit $d_z = 10 \mu\text{m}$; feine Gasblasen in den jeweiligen Frontalschnitten ($d = 5 \mu\text{m}$) sind mit weißen Pfeilen markiert

ständig (Zylinderschnitt) aus.

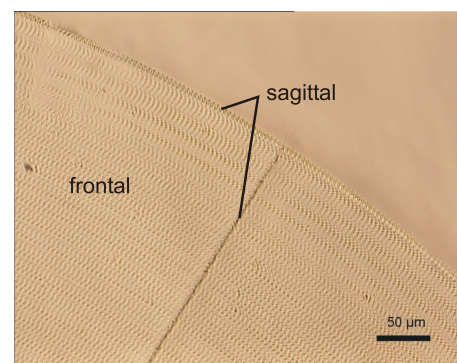
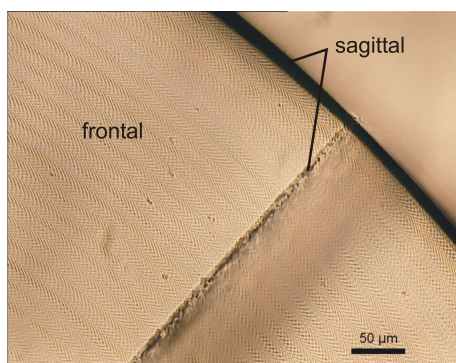


Abbildung 5.30: Schnittgeometrie in PAA nach Abbildung 5.9 erstellt mit $d_s = 5 \mu\text{m}$, links: $d_z = 5 \mu\text{m}$ und rechts: $d_z = 40 \mu\text{m}$

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Dr. Krueger vom *Cole Eye Institute, Cleveland, Ohio* wurden transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen von Schnitten in enukleierten Kaninchenlinsen durchgeführt [Kru 03]. Abbildung 5.31 zeigt die Kante eines Schnittes in einer Kaninchenlinse mit $E = 1 \mu\text{J}$ bei 5000-facher Vergrößerung. Es wird ein 500 nm bis $1 \mu\text{m}$ dicker, für Elektronen dichter Rand sichtbar. Dahinter ist das Linsengewebe vollkommen unbeeinflusst und die hexagonale Struktur der Linsenzellen ist

klar erkennbar.

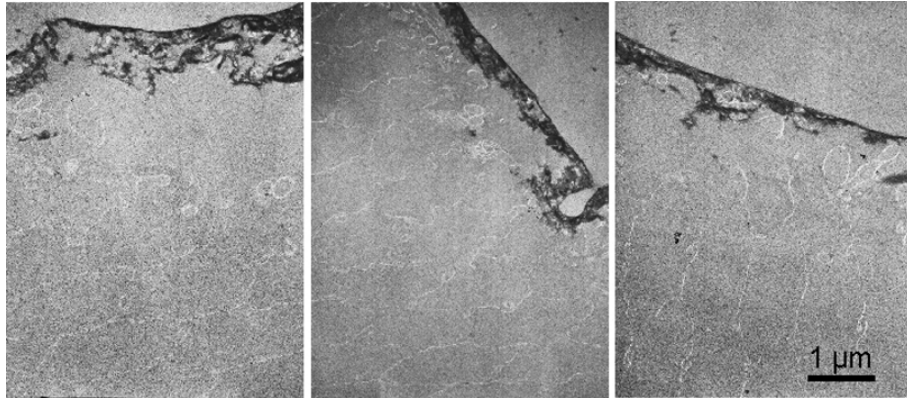


Abbildung 5.31: TEM-Aufnahme eines ex vivo Schnittes in einer Kaninchenlinse mit $E = 1 \mu J$

Die oben gemachten Experimente und erhaltenen Erkenntnisse zur Schnittführung innerhalb der Linse zeigen, dass die Generierung von Mikroschnitten innerhalb der Linse problemlos und reproduzierbar möglich ist. Augenmerk muss aber auch auf die Machbarkeit und Verträglichkeit innerhalb des intakten Auges erfolgen, wobei schädliche Nebenwirkungen auf die Linse genauer untersucht werden müssen. Weiterhin gilt es noch zu zeigen, in wie weit sich das Einbringen von Schnittflächen dazu eignet, Gleitebenen zu erzeugen und die Verformbarkeit der Linse zu erhöhen. Auf diese beiden Punkte soll in den folgenden Abschnitten eingegangen werden.

5.4 Experimente zur Verformbarkeit von Linsen

ex-vivo

In diesem Abschnitt wird auf den Messaufbau zur Elastizitätsuntersuchung und die daraus resultierenden Ergebnisse eingegangen. Der Begriff der Elastizität wird hier auf die gesamte Linse bezogen und nicht auf die Gewebeeigenschaft. Es handelt sich zumeist um Untersuchungen zur Verformbarkeit der Linse. Um eine Elastizitätsveränderung der gesamten Linse, hervorgerufen durch die erzeugten Schnitte im Inneren von Schweinelinsen, nachzuweisen, wurde der im folgenden Abschnitt beschriebene Aufbau verwendet. Im weiteren Verlauf des Kapitels werden die hiermit erzielten Ergebnisse dargestellt.

5.4.1 Aufbau und Durchführung der Verformbarkeitsuntersuchungen

Der zur Untersuchung der Verformbarkeit der Linse verwendete Aufbau ist in Abbildung 5.32 skizziert. Die aus dem Schweineauge entnommene Linse wird dabei mit einem Linsenhalter auf der Welle eines Motors platziert. Mit Hilfe der Fliehkraft, die beim Rotieren des Linsenhalters auf die Linse wirkt, soll die vom Ziliarmuskel über die Zonulafasern auf die Linse übertragene Kraft simuliert werden (siehe Kapitel 4.1).

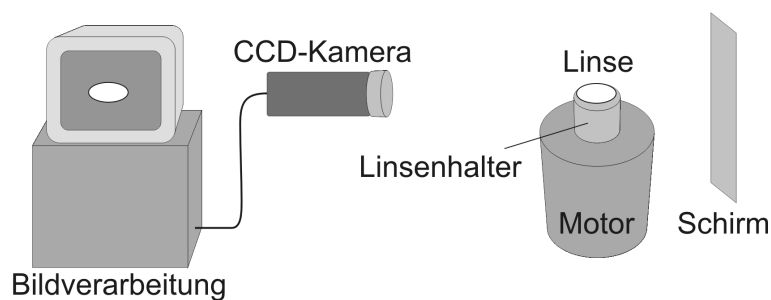


Abbildung 5.32: Messanordnung der Untersuchungen zur Verformbarkeit

Der Linsenhalter wurde von einem Motor (Firma MFA/COMO DRILLS) durch Anlegen einer Spannung zum Rotieren gebracht. Dabei konnte die Rotationsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der angelegten Spannung variiert werden.

Der Linsenhalter hat eine der posterioren Seite der Linse angenäherte Vertiefung mit einem Radius von 6 *mm* und 1 *mm* Tiefe. Diese Vertiefung gewährleistet eine einfache Halterung und Positionierung der Schweinelinse. Der Halter ist dabei auf die posteriore Seite angepasst, da sich ihr Krümmungsradius bei der Akkommodation nur wenig ändert (vergleiche Abschnitt 4.2). Mit Hilfe der schwarz-weiß CCD-Videokamera WAT 902B, Firma WATEC (Yamagata-Ken, Japan) wurden die Linsen bei unterschiedlichen Rotationsfrequenzen mit einer Video Software aufgenommen und gespeichert. Zur besseren Darstellung wurde das Long-Distance Zoomobjektiv STANDARD ZOOM 6000, Firma NAVITAR (Rochester, USA) verwendet, welches einen Arbeitsabstand von 36 *mm* bis 356 *mm* aufweist.

Die Linsen wurden in zumeist acht Schritten von 0 bis 31 Hz rotiert und Bilder davon aufgenommen und vermessen. Die Rotationsfrequenz wurde dabei so gewählt, dass sie maximal 1900 Umdrehungen pro Minute entspricht. Dieser Wert liegt zwar deutlich über den von Fisher [Fis 77] ermittelten 975 Umdrehungen pro Minute, ergibt sich aber aus der folgenden Abschätzung. Die die Linse abflachende Kraft ist die Zentrifugalkraft $F_z = -m\omega^2 r$. Nimmt man als Abschätzung die Masse $m = 0,78 \text{ g}$ [Vil 01] in einem Punkt mit dem Abstand $r = 2,75 \text{ mm}$ von der Drehachse, so ergibt sich

$$F_z = -0,78 \text{ g} \cdot 4\pi^2 \cdot (31,67)^2 \text{ s}^{-2} \cdot 2,75 \text{ mm} = -84,9 \text{ mN}$$

für $\omega = 1900 \text{ U/min} = 31,67 \text{ Hz}$. Dieser Wert liegt noch knapp unter den von Burd [Bur 02] und Weeber [Wee 03] angegebenen Kräften des Ziliarmuskels (siehe Abschnitt 4.2), aber deutlich über den von Fisher [Fis 77] gemessenen Werten.

Mit zunehmender Rotationsgeschwindigkeit werden die Linsen immer flacher. In Abbildung 5.33 ist exemplarisch die Verformung durch die zunehmende Rotation dargestellt. Dabei ist deutlich zu erkennen, wie sich die Linse von einer Rotationsfrequenz 0 Hz über 17,25 Hz bis zu 30,8 Hz abflacht.

Da die untersuchten Schweinelinsen eine unterschiedliche Größe aufwiesen, wurde zum Vergleich der Linsen untereinander eine Normierung nach folgender Gleichung 5.2 eingeführt:

$$(5.2) \quad \eta_{norm} = \frac{d_0}{d_{rot}}$$

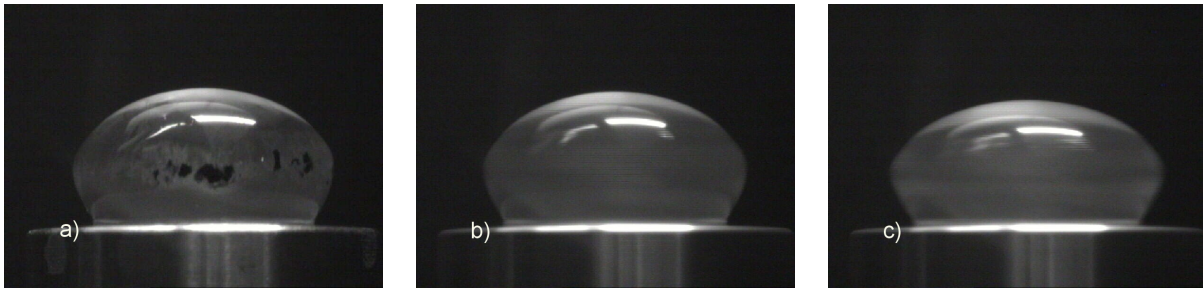


Abbildung 5.33: Auswirkung der Rotationsfrequenz auf die Linsendicke; a) Linse bei 0 Hz, b) Linse bei 17,25 Hz und c) Linse bei 30,8 Hz

Dabei entsprechen die Werte d_0 und d_{rot} dem Abstand vom vorderen (anterior) Linsenpol bis zur Auflagefläche auf dem Rotationstisch im Ruhezustand (d_0) und im rotierten Zustand (d_{rot}).

Die Linsen wurden bis zur Untersuchung und danach in einer 0,9 % NaCl-Lösung bei einer konstanten Temperatur von 22 °C aufbewahrt, damit es zu keinen Änderungen der Gewebeeigenschaften bedingt durch Temperaturschwankungen kommen konnte. Das Enukleieren einer Schweinelinse mit anschließender Verformbarkeitsuntersuchung dauert etwa 30 Minuten. Die daran anschließende Bearbeitung mit dem fs-Lasersystem benötigt etwa 20 Minuten.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Experimente dargestellt.

5.4.2 Verformbarkeitsmessungen im direkten Vergleich

Um einen direkten Einfluss eines Schnittes, beziehungsweise einer Schnittführung in einer Linse überprüfen zu können, muss die Linse zuerst aus dem Bulbus enukleiert, in Rotation versetzt und ihre Formveränderung in Abhängigkeit der Rotationsfrequenz gemessen werden. Anschließend wird eine kombinierte Schnittgeometrie, wie in Abbildung 5.9 dargestellt, mit optimierten Parametern in die Linse appliziert und diese danach erneut in Rotation versetzt.

Für diesen direkten Vergleich der Elastizitäten zwischen den jeweils nicht bearbeiteten und den bearbeiteten Schweinelinsen wurden 40 Linsen nacheinander vermessen. Es zeigte sich, dass bei etwa 70 % der Linsen eine Erhöhung der Verformbarkeit messbar ist. Bei

den restlichen 30 % ergab die Untersuchung keine verbesserte Verformbarkeit bzw. sogar eine Verringerung. In Abbildung 5.34 sind wiederum exemplarisch die Verformbarkeiten von sechs Linsen im Vergleich dargestellt. Dabei stehen die ausgefüllten Quadrate für die Messpunkte vor dem Bearbeiten der jeweiligen Linse. Die nicht ausgefüllten Dreiecke entsprechen den Werten nach der Bearbeitung.

In den oberen vier Graphen aus Abbildung 5.34 ist ein deutlicher Anstieg der Verformbarkeit bei Rotation der Linse nach dem Einbringen der Schnitte erkennbar.

In den zwei unteren Graphen in Abbildung 5.34 sind beispielhaft zwei Linsen dargestellt, bei denen sich keine Erhöhung der Verformbarkeit feststellen ließ. Dort ist die Gesamtelastizität nach dem Einbringen der Strukturen gleich geblieben oder sogar niedriger als zuvor.

Um dieses uneinheitliche Ergebnis zu verifizieren, müssen zwei bei dem oben beschriebenen Vorgehen systematische Fehlerquellen ausgeschlossen werden. Bedingt durch die Empfindlichkeit des Linsengewebes kommt es beim Herauspräparieren der Linsen aus den Bulbi sowie bei der Durchführung der Untersuchungen vereinzelt zu Trübungen (Katarakt) in der Linse. Diese verhindern ein effektives Schneiden durch vermehrte Streuung eines Teils des Laserstrahls.

Eine weitere Fehlerquelle stellt die lange Versuchszeit und damit verbundene Austrocknung der Linse dar. Den Einfluss der Lagerungszeit auf die Verformbarkeit zeigen die Graphen in den Abbildungen 5.35 und 5.36. Dafür wurden Schweinelinsen über eine Zeitspanne von einer Stunde jeweils in einem Abstand von 15 Minuten rotiert. Anhand des Graphs in Abbildung 5.35 ist zu erkennen, dass innerhalb einer Stunde kein Unterschied in der Elastizität festzustellen ist. Im Graph 5.36 sind die Ergebnisse von einer Linse, die über sechs Stunden in einem 90 minütigen Intervall rotiert wurde, dargestellt. Hier ist eine deutliche Reduzierung der Verformbarkeit zu erkennen. Bereits nach 90 Minuten sinkt die Verformbarkeit im Vergleich zu der vorhergehenden Messung um etwa 15 % (siehe zur Berechnung Abschnitt 5.4.3). Mit zunehmender Zeit ist eine weitere Abnahme zu verzeichnen.

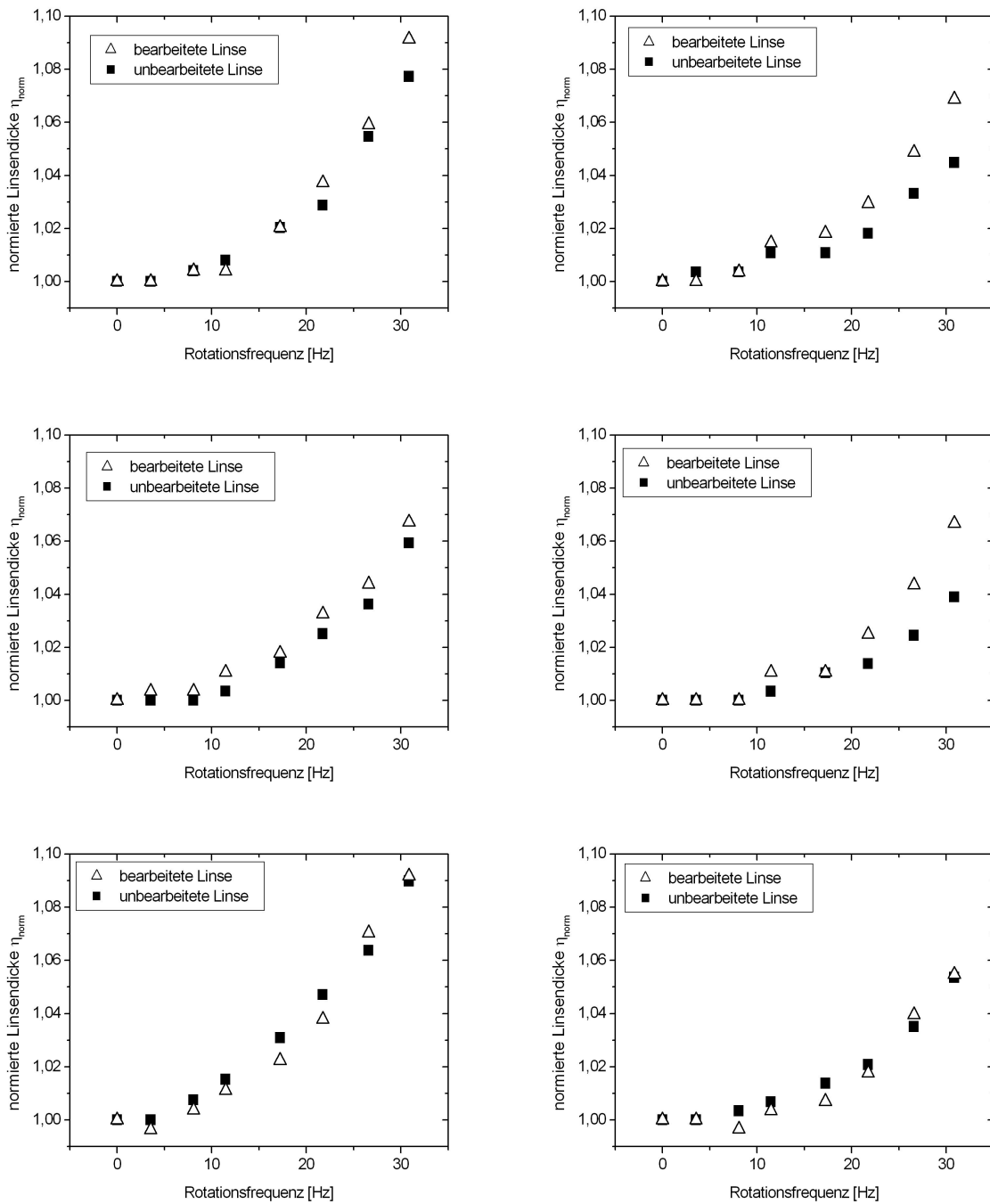


Abbildung 5.34: Direkter Vergleich der Dickenänderung zwischen nicht bearbeiteten (schwarze Quadrate) und bearbeiteten Linsen (weiße Dreiecke), exemplarisch an sechs Linsen dargestellt

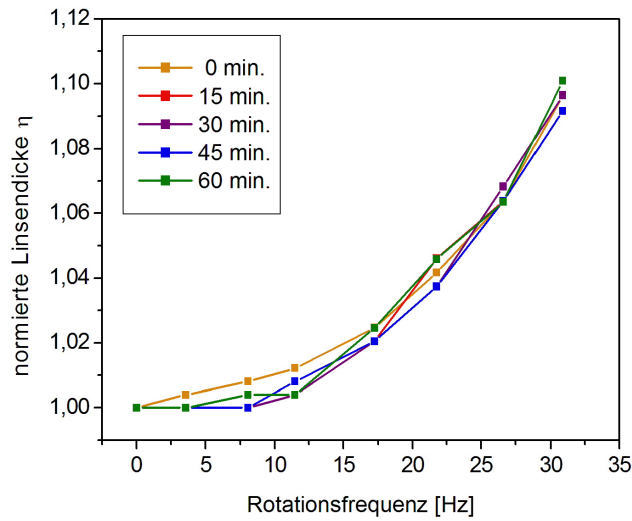


Abbildung 5.35: Verformbarkeit als Funktion der Zeit nach Extraktion der Linsen: Vermessung der Linse in 15 minütigem Abstand

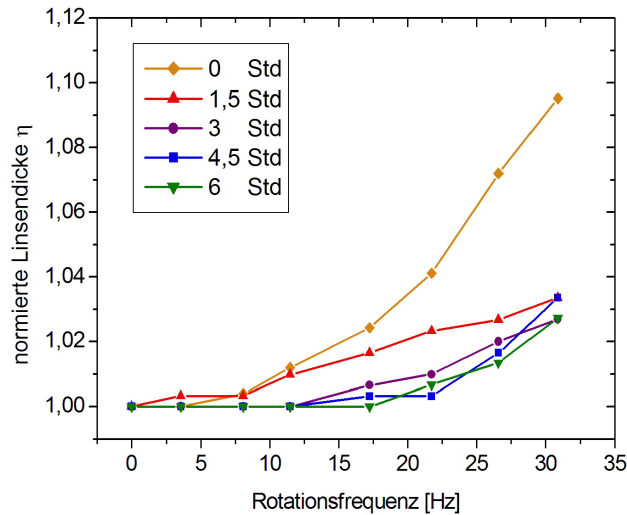


Abbildung 5.36: Verformbarkeit als Funktion der Zeit nach Extraktion der Linsen: Vermessung in Abständen von 90 Minuten

5.4.3 Statistische Untersuchung der Verformbarkeit

Die in Abschnitt 5.4.2 beschriebenen Fehlerquellen sollen umgangen werden, in dem erstens die Bearbeitungszeit für das gesamte Experiment minimiert wird. Weiterhin soll die Linse nicht vor der Laserbearbeitung entnommen werden, sondern in ihrem natürlichen Milieu möglichst schonend und nebenwirkungsfrei behandelt werden. Da hierdurch eine Verformbarkeitsmessung vor der Schnittführung aber ausgeschlossen ist, soll eine Statistik betrieben werden, in dem jede Linse nur einmal rotiert und dann die Gesamtheit der unbearbeiteten mit den bearbeiteten Linsen verglichen wird.

Dafür wurden 30 frisch enukleierte Schweinelinsen rotiert und wie oben beschrieben ausgewertet. Im Folgenden wurden nun in 30 Schweinelinsen direkt im Bulbus kombinierte Schnitte erzeugt. Anschließend wurden die Linsen extrahiert, rotiert und vermessen. Dadurch dass direkt im Bulbus geschnitten wurde, konnte die Zeit, in der die Linse in der NaCl-Lösung gelagert werden muss, bis auf etwa 20 Minuten reduziert werden. Darüber hinaus entstehen keine Trübungen in der Linse, wodurch ein vollständiges Schneiden sichergestellt werden kann.

Das Ergebnis dieser Messungen ist in Abbildung 5.37 dargestellt. Die graue Messkurve mit den Dreiecken stellt die normierte Linsendicke η in Abhängigkeit der Rotationsfrequenz für Linsen ohne Schnitte im Inneren dar. Die schwarze Kurve mit Quadraten entspricht den Linsen, in denen nach dem kombinierten Modell Gleitebenen erzeugt wurden. Dabei wurde über die jeweils 30 untersuchten Linsen gemittelt.

Zum Vergleich der Verformbarkeiten der beiden Kurven, wird ein Polynomfit zweiten Grades (gestrichelte Kurven in Abbildung 5.37) mit der Funktion $\eta = 1 + Cx^2$ mit x der Rotationsfrequenz in Umdrehungen pro Minute durchgeführt. Dabei ergibt sich $C_{\text{ungeschnitten}} = 1,79 \pm 0,04 \cdot 10^{-8}$ und $C_{\text{geschnitten}} = 2,16 \pm 0,02 \cdot 10^{-8}$. Somit kann man auf eine Steigerung der Verformbarkeit von etwa 20,7 % schließen. Die Fehler, die aus der natürlichen Streuung von biologischem Gewebe resultieren, betragen bei einer Rotationsfrequenz von 30,8 Hz für die gelaserten Linsen etwa 17 % und für die nicht gelaserten Linsen etwa 19 %.

Erfolgt also der gesamte Ablauf der Untersuchung (E nukleieren, Schneiden und Rotieren der Linse) innerhalb einer Stunde, so kann eine signifikante Steigerung der Verformbarkeit

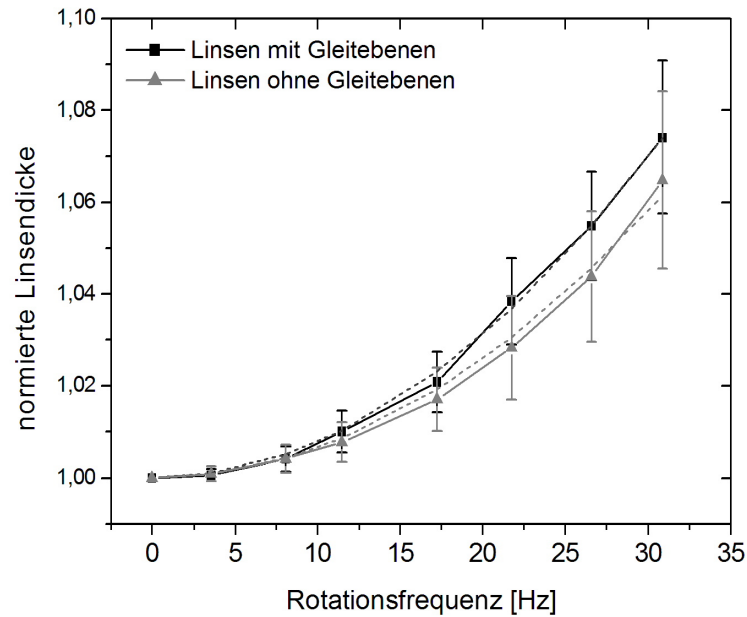


Abbildung 5.37: Vergleich der Mittelwerte von 30 nicht geschnittenen Linsen mit 30 im Auge geschnittenen Linsen; die gestrichelten Linien stellen den jeweiligen Polynomfit dar

von Schweinelinsen von fast 21 % erreicht werden. Bei den oben dargestellten Ergebnissen sind die Fehler, die sich aus einer Schwankung des Motors ergeben, nicht berücksichtigt. Eine weitere Fehlerquelle liegt in der Auswertung der aufgenommenen Linsenbilder für die unterschiedlichen Rotationsfrequenzen. Die Ungenauigkeit beim Messen des Abstandes vom anterioren Linsenpol zum Auflagepunkt kann mit 1 % abgeschätzt werden. Jedoch können angesichts der großen Streuung der Messwerte, bedingt durch die Natur des biologischen Gewebes, die genannten Fehler vernachlässigt werden.

Um eine Aussage über die Brechkraftänderung bei Rotation mit und ohne eingebrachte Schnitte treffen zu können, müssen die vor und bei maximaler Rotation resultierenden Krümmungsradien verglichen werden. Abbildung 5.38 zeigt exemplarisch einen sphärischen Fit sowohl an einer unrotierten, kräftefreien, also akkommodierten Linse (links), als auch eine Linse bei maximaler Rotationsfrequenz von 30,8 Hz, also im deakkommodierten Zustand ohne durch den Laser eingebrachte Schnitte (Mitte) und mit eingebrachten Schnitten (rechts).

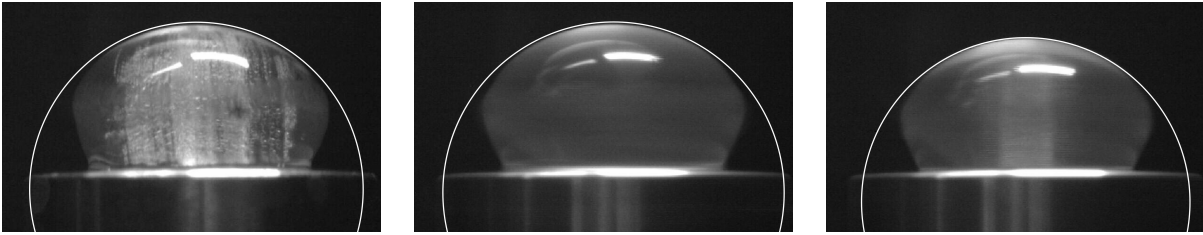


Abbildung 5.38: Sphärischer Fit von unrotierter Linse (links) und rotierter nativer (Mitte) und behandelter (rechts) Linse zur Ermittlung des Krümmungsradius

Man kann den größer werdenden Krümmungsradius vom linken zum rechten Bild erkennen.

Dieses Verfahren wurde bei insgesamt 63 Linsen angewandt. Dabei ergeben sich folgende Mittelwerte und ihre Standardabweichungen für die Krümmungsradien der Linsenvorderfläche. Es sind die unrotierten, also akkommodierten Werte für behandelte und unbehandelte sowie die Krümmungsradien bei maximaler Rotationsfrequenz (30,8 Hz) für behandelte und unbehandelte Linsen in Tabelle 5.1 aufgetragen.

Tabelle 5.1: Ermittelte Krümmungsradien der Vorderflächen von behandelten und unbehandelten Schweinelinsen

Linsenzustand	Krümmungsradius	Standardabweichung	Anzahl Linsen
nativ, akkommodiert	6,47 mm	0,46 mm	20
steering-wheel Schnitt, akkommodiert	6,48 mm	0,29 mm	17
nativ, deakkommodiert	7,07 mm	0,28 mm	14
steering-wheel Schnitt, deakkommodiert	7,97 mm	0,57 mm	12

Aus diesem Krümmungsradien lässt sich eine Brechkraft in Dioptrien zum Vergleich errechnen. Da nur eine Fläche der Linsen aufgrund der Halterung vermessen werden konnte, wird auch nur deren Brechkraft ermittelt. Die Brechkraft b einer sphärisch gekrümmten Fläche ist $b = \frac{n_2 - n_1}{r}$ mit n_1 und n_2 den Brechzahlen der Medien und r dem Krümmungs-

radius. Damit ergeben sich für den Übergang Luft-Linse ($n_1 = 1$, $n_2 = 1,386$) und den Krümmungsradien r aus Tabelle 5.1 die in Tabelle 5.2 aufgeführten Brechkraften.

Tabelle 5.2: Änderung der Brechkraft der Vorderfläche einer Schweinelinse

Linsenzustand	Brechkraft	Brechkraft
	im Auge [dpt]	in Luft [dpt]
nativ, akkommodiert	7,73	59,66
nativ, deakkommodiert	7,07	54,60
Differenz ohne Schnitt	0,66	5,06
steering-wheel Schnitt, akkommodiert	7,72	59,57
steering-wheel Schnitt, deakkommodiert	6,27	48,43
Differenz mit Schnitt	1,45	11,14

Während die Änderung von akkommodiertem zu deakkommodiertem Zustand vor allem in der wässrigen Umgebung des Auges nur eine geringe Änderung der Brechkraft zeigt, ist der Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Linsen im deakkommodierten Zustand signifikant. Die mit einem steering-wheel Schnitt versehenen Linsen lassen sich wesentlich stärker deakkommodieren. Die Verformbarkeit hat aufgrund der Laserapplikation stark zugenommen. Weiterhin führt die Verformung natürlich auch zu einer Änderung der Form des Linsenkerns mit seinem höheren Brechungsindex. Anzunehmen ist daher ein noch größerer Effekt, wenn man die Änderung der Gradientenindexstruktur der Linse zugrunde legte.

5.5 In vivo Schnitte

Die Problematik der Kataraktbildung ist bereits im vorigen Abschnitt angeklungen. In wie weit sich eine Schnittführung oder nur ein laserinduzierter optischer Durchbruch in einer Linse in Bezug auf Wundheilungsreaktionen und Nebenwirkungen auswirkt, soll durch die in vivo Behandlung von Kaninchen eruiert werden. Dazu wurden sechs *New Zealand Albino Rabbits* im Alter von 24 bis 30 Monaten behandelt. Die Versuche wurden in Zu-

sammenarbeit mit der Tierärztlichen Hochschule Hannover gemäß den Richtlinien für Tierversuche, sowie in Kooperation mit Dr. Krueger vom *Cole Eye Institute, Cleveland, Ohio* durchgeführt. Die Tiere wurden während der Operation mittels intramuskulärer Injektion von 10 %igem Ketamin (10 mg/kg) und 2 %igem Xylazine (4 mg/kg) sediert. Zusätzlich wurden zur örtlichen Betäubung Conjuncaïn-EDO-Augentropfen (0,4 %ige Oxybuprocainhydrochloridlösung) appliziert. Nach Eintritt der Narkose wurde außerdem die Pupille des zu behandelnden linken Auges mit Atropin-POS (1 %ige Atropinsulfat Augentropfen) weitgestellt. Die Tiere wurden auf dem Operationstisch unter dem in Abschnitt 5.1 beschriebenen Scanner rechtsseitig gelagert und ein Lidsperrer eingesetzt. Das Auge wurde mit der beschriebenen Saugmaske (Abschnitt 5.3) mit 200 mmHg Unterdruck fixiert und durch das Kontaktglas abgeflacht. Direkt nach der Behandlung wurden antibiotische Augentropfen appliziert (*Tobramycin*).

Da die Experimente nur grundlegenden Aufschluss liefern sollten und eine groß angelegte Tierversuchsstudie erst noch folgen muss, wurden in drei Tieren Frontalschnitte in Ringform generiert, in den anderen drei Tieren sagittale Sternschnitte. Dabei wurden bei den Ringschnitten drei beziehungsweise vier Ringe mit verschiedenen Durchmessern und Parametern erzeugt. Die Innendurchmesser dieser Ringe betragen 2 mm , 3 mm , 4 mm und bei einem noch 5 mm . Die Ringbreite betrug jeweils $500 \mu\text{m}$. Die Pulsenergie wurde zu $1 \mu\text{J}$ gewählt und der Spotabstand betrug $d_s = 10 \mu\text{m}$. Weiterhin wurden jeweils 8 sagittale Schnitte erzeugt mit freien Innendurchmessern von $0,5 \text{ mm}$ beziehungsweise 1 mm . Der Außendurchmesser betrug jeweils 9 mm . Die Höhe der Strukturen wurde zu $500 \mu\text{m}$ gewählt und die Pulsenergie wiederum zu $E = 1 \mu\text{J}$. Der Spotabstand betrug sowohl in lateraler als auch in axialer Richtung $10 \mu\text{m}$.

Abbildung 5.39 zeigt exemplarisch einen der Sagittalschnitte. Auffällig ist die starke Gasblasenbildung. Teilweise sind sogar längliche Blasen zu erkennen, die klar verdeutlichen, dass diese durch einen Zusammenschluss vieler kleinerer Gasblasen verursacht wurden. Aber neben den Blasen können auch feine Schnitte in Form von Aneinanderreihungen von Defektstellen beobachtet werden. Hier sind die entstandenen Gasblasen bereits in Lösung gegangen. Im unteren und rechten Bereich sind die Schnitte nicht vollständig ausgeführt, was an einer Abschirmung durch die Iris liegt. Diese kommt zu Stande, weil eine perfekte Zentrierung des Auges unter dem Scanner gerätebedingt nicht garantiert werden konnte.

Die Aufnahme erfolgte wenige Minuten nach der Behandlung.

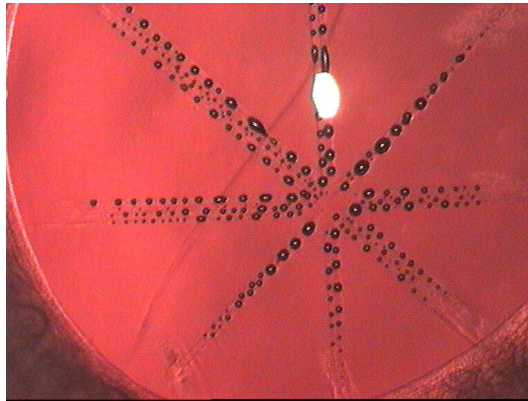


Abbildung 5.39: In vivo Sagittalschnitte in einer Kaninchenlinse mit $d_s = d_z = 10 \mu m$ und $E = 1 \mu J$

Zwei zeitversetzte Aufnahmen mehrerer frontaler Schnitte in einer Linse sind in Abbildung 5.40 gezeigt. Die Schnittqualität ist gemäß den in Abschnitt 5.3 aufgezeigten Ergebnissen deutlich besser. Dennoch sind aufgrund der relativ hohen eingebrachten Puls-

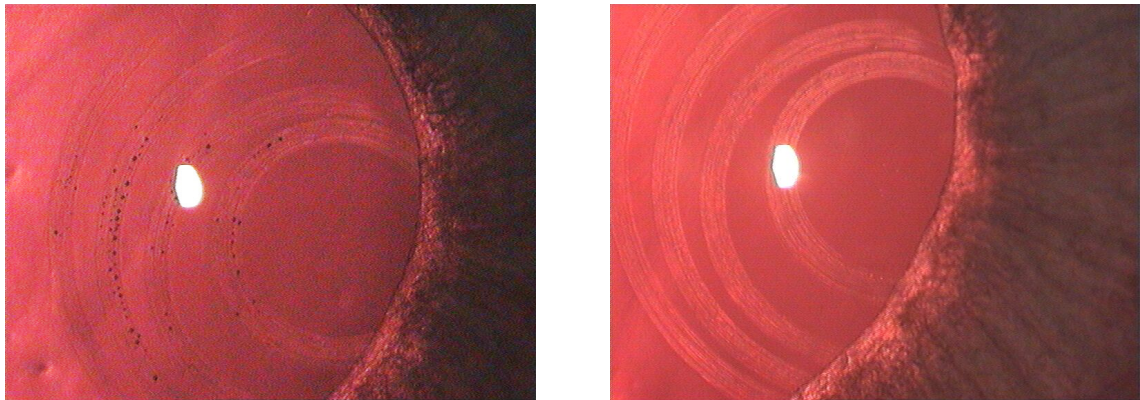


Abbildung 5.40: In vivo Frontalschnitte in einer Kaninchenlinse mit mit $d_s = 10 \mu m$ und $E = 1 \mu J$; das rechte Bild ist 3 Minuten später als das linke aufgenommen, die wenigen Gasblasen sind vollständig in Lösung gegangen.

energie im linken Bild noch Gasblasen zu erkennen. Dieses Bild ist unmittelbar nach der Behandlung aufgenommen worden. Im rechten Bild sind diese Blasen bereits vollständig diffundiert und lediglich die Defektstellen in den Schnitten sind zu erkennen. In beiden Bildern ist die starke Dezentrierung durch eine ungenaue Fixation unter der Scanner-

Saugenheit festzustellen. Dadurch wurde wiederum im rechten und unteren Bereich der Schnitt durch die Abschattung der Iris verhindert. Die unterschiedlichen Abstände der einzelnen Ringe zu einander sind aufgrund der Aufnahmetechnik lediglich Verzerrungen in der Darstellung.

Direkt nach den Eingriffen wurde bei allen Tieren eine Spaltlampenuntersuchungen durchgeführt. Außer den geschnittenen Bereichen konnte dabei keine Trübung oder sonstige Auffälligkeit beobachtet werden.

Die folgenden Untersuchungen wurden am *Cole Eye Institute* vorgenommen und die Ergebnisse können daher lediglich aufgezählt werden. Die Tiere wurden 3 Monate nach Behandlung euthanasiert und die Augen enukleiert. Dabei konnte bei 5 Tieren keinerlei Einschränkung der Transparenz mehr festgestellt werden. Ein Tier hatte einen Katarakt in beiden Augen entwickelt, der daher wahrscheinlich unabhängig von der Laserbestrahlung war. Die Fokussierungseigenschaften und die Streuung war bei behandelten und unbehandelten Linsen gleichwertig [Kru 03, Kru 05].

6 Diskussion und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit, Ultrakurzpuls-Lasersysteme für ophthlmo-chirurgische Anwendungen zu erschließen, wurde von mehreren Seiten angegangen.

Die Tatsache, dass hochrepetierende Lasersysteme stets mit geringen Pulsenergien einhergehen, führt zu der Notwendigkeit, genaue Schwellwertuntersuchungen zum schneidenden Prozess des laserinduzierten optischen Durchbruchs zu machen. Es zeigt sich bei starker Fokussierung, gleichbedeutend mit einer numerischen Apertur von mehr als 0,5, dass die Schwellenergie für einen optischen Durchbruch, oder präziser für einen Defekt im Material, der Gewebe oder Werkstoff trennt, durchaus im Bereich verfügbarer fs-Oszillatorsysteme liegt. Dabei konnte sowohl mit dem Nachweis über das Plasmaleuchten, als auch durch die Entstehung einer Kavitationsblase eine Durchbruchsschwellenergie von etwa 10 nJ in Wasser bei Verwendung einer fokussierenden Optik mit NA 0,6 ermittelt werden. Die sich damit ergebende Fluenz von $F_{\text{Plasma}} = 0,55 \text{ J/cm}^2$ beziehungsweise $F_{\text{Kavi}} = 1,0 \text{ J/cm}^2$ liegt gut im Bereich vorheriger Untersuchungen zum optischen Durchbruch in Wasser [Hei 02, Loe 96, Noa 98]. Setzt man die benötigte Pulsenergie ins Verhältnis mit den am Markt befindlichen Systemen, oder anderen Laborsystemen, so sind die Energien bemerkenswert gering. So benutzt die Firma INTRALASE bei einer Fokussierung mit ungefähr NA 0,3 etwa 1 Mikrojoule Pulsenergie. Und König et al. benutzen bei einer NA größer 1,0 Energien, die ebenfalls noch im Nanojoule-Bereich liegen [Kön 04b]. Dabei kommt ein reiner fs-Oszillator zum Einsatz.

Bei der Verwendung solch hoher Repetitionsraten und so starker Fokussierungen ist aber zu klären, inwieweit eine Wechselwirkung der Pulse untereinander zeitlich und räumlich besteht. Außerdem muss beantwortet werden, ob bei solch hohen Repetitionsraten und gleichzeitig niedrigen Pulsenergien der Begriff des *Plasma-induzierten* Schneidens für den optischen Durchbruch überhaupt noch zutreffend ist. Hierzu konnte gezeigt werden, dass

eine Schneidwirkung erst jeweils mit Energien erzielt werden konnte, die in Wasser zu einem Plasma und dem Entstehen einer Kavitationsblase reichen. Die von Vogel et al. in Bezug auf die Experimente von König et al. vorgeschlagene Ablation unterhalb der Schwellenergie [Vog 02, Vog 05] konnte demnach nicht bestätigt werden. Berücksichtigt man noch die jüngsten Experimente von Linz et al. [Lin 07], in denen Kavitationsblasen im Bereich weniger 100 Nanometer aufgelöst wurden, so liegt die Vermutung nahe, Gewebetrennungen stets mit Kavitationsblasen zu erzielen.

Allerdings ist eine signifikante Puls-zu-Puls-Beeinflussung festzustellen. So ergaben die Experimente mit unterschiedlichen Repetitionsraten gravierend unterschiedliche Durchbruchsschwellen für einen optischen Durchbruch in Kunststoff. Es konnte festgestellt werden, dass die Durchbruchsschwelle für 10 MHz fast eine Größenordnung unter denen für wenige Hertz Repetitionsrate liegt. Eine ähnliche Abhängigkeit von der Repetitionsrate kann auch beim Schreiben von optischen Wellenleitern gefunden werden. So stellte beispielweise Eaton fest, dass mit einer gegebenen Pulsenergie ein deutlicher Anstieg der Veränderungen in Glas ab einer Repetitionsrate von 200 kHz erzielt werden konnte [Eat 05]. Er erklärt dies mit einer zeitlichen Puls-zu-Puls Beeinflussung. Bei solchen hohen Repetitionsraten hat die Wärme zwischen zwei Pulsen nicht mehr genügend Zeit, vollständig aus dem Volumen zu diffundieren [Scf 03]. Die Abschätzungen in dieser Arbeit, wonach eine Beeinflussung bereits ab einigen 10 bis 100 Kilohertz stattfindet, belegen die Messungen von Eaton.

Ähnliches wurde auch schon von Kim et al. gefunden, die feststellten, dass erst ab einem gewissen Strahldurchmesser ein Einfluss der Repetitionsrate festzustellen war. Darunter, so kann vermutet werden, ist die Wärmediffusion zu schnell [Kim 00].

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls dargelegt werden, dass das Vorhandensein einer laserinduzierten Strukturänderung oder eines erzeugten Defekts im Material zu einer Verminderung der Schwelle für unmittelbar benachbarte Bereiche führt. Analogien hierzu finden sich in der Forschung bereits unter dem Begriff der Inkubation oder der Farbzentrenbildung. So konnten zum Beispiel Ashkenazi et al. zeigen, dass die Schwelle für eine Vielzahl von Laserpulsen etwa einen Faktor 4 unter der für einen Einzelpuls liegt [Ros 99].

Neben diesen Untersuchungen zur Wechselwirkung mit vorherigen laserinduzierten opti-

schen Durchbrüchen konnte auch nachgewiesen werden, dass eine stärkere Fokussierung, wie sie zum Erreichen eines Durchbruchs mit Oszillatordpulsen ohnehin notwendig ist, zu einer deutlich feineren Schnittführung führen kann. Die beobachteten Kavitationsblasen waren stets sphärisch und folgten nicht, wie bei Fokussierungen mit einer NA unter 0,5, der prolaten Durchbruchsregion. Somit ist insbesondere eine wesentlich verbesserte Genauigkeit in axialer Richtung zu erwarten. Auch ein mehrmaliges Aufschwingen der Kavitationsblasen konnte für relevante Pulsenergien von bis zu 100 nJ nicht beobachtet werden. Daraus folgt direkt eine geringere Belastung für das umliegende Gewebe durch Schockwellen. Eine ähnliche, rein radialsymmetrische Schädigung unter Verwendung von starker Fokussierung kann bei Schaffer gefunden werden [Scf 01]. Er beurteilte den Querschnitt erzeugter Wellenleiter in Glas. Dabei zeigte sich eine reine Radialsymmetrie. Auch hier folgte die Aufheizung nicht dem rechnerischen Fokusbereich, sondern fand radialsymmetrisch statt.

Eine Abhängigkeit der Durchbruchschwelle von der Temperatur des Gewebes beziehungsweise des Wassers konnte indes nicht gefunden werden. Dafür ist die durch leichte Erwärmung des Materials eingebrachte Energie im Verhältnis zur Pulsspitzenleistung zu gering. Dieser Einfluss müsste für die Ablation von Festkörpern über ein wesentlich größeres Temperaturspektrum eruiert werden.

In Hinblick auf die Anwendbarkeit konnte nicht nur die grundsätzliche Machbarkeit gezeigt, sondern bereits ein erstes Beispiel dargelegt werden. Das Erzeugen eines cornealen Lappens war mit hohen Repetitionsraten und Nanojoule-Pulsenergien problemlos möglich und das Ergebnis durchaus dem kommerzieller oder erprobter Oszillator-Verstärker-Systeme vergleichbar. Dabei konnte auch ein erster Schritt in die Richtung neuartiger Scannersysteme gemacht werden. Um nämlich die hohen Repetitionsraten effektiv nutzen zu können, bedarf es sehr schnellen Scannens. Hierfür wurde der Strahl mittels eines Polygonscanners in eine Linie aufgeweitet. Mit dieser Linie ist es dann möglich, das zu behandelnde Areal mäanderförmig wesentlich schneller abzurastern. Die Dauer der Anwendung liegt dabei im Bereich einer bis zwei Minuten. Damit wird die Zeit von einigen Stunden, wie sie von König et al. benötigt wird, um mit reinen Oszillatordpulsen Schnitte zu erzeugen, deutlich unterschritten [Kön 04b]. So wird die klinische Verwendung von Oszillatordpulsen überhaupt erst machbar.

Ein festzustellender Nebeneffekt bei den erzeugten Schnitten sind teilweise konglomerierte Mikrofibrillen im Stromagewebe. Diese treten jedoch nur unterhalb der Schnittebene auf (Abbildung 3.11). Oberhalb der Schnittebene, also auf der Unterseite des Flaps sind diese Verdickungen hingegen weit weniger zu beobachten (Abbildung 3.13). Einen Hinweis auf die Herkunft können Arbeiten von Arnold et al. liefern [Arn 05]. Er konnte zeigen, dass die Elektronendichte hinter dem Ort des Fokus wesentlich größer ist als davor. Es kann also davon ausgegangen werden, dass auch die durch eine hohe Elektronendichte induzierten thermischen Schäden dahinter stärker ausgeprägt sind als davor.

Neben den Möglichkeiten zur Flaperzeugung in der refraktiven Chirurgie sind auch die Ergebnisse dieser Arbeit für eine mögliche Presbyopie-Therapie sehr vielversprechend. So konnte gezeigt werden, dass Mikrometer-feine Schnitte im Innern von Linsen bei Bestrahlung durch Hornhaut und Vorderkammer problemlos und minimalinvasiv grundsätzlich möglich sind. Die Schnittqualitäten sind durchaus mit denen anderer Arbeiten zum Beispiel in der Hornhaut vergleichbar [Hei 02]. Darüber hinaus aber konnte die Qualität in sagittaler und axialer Richtung maßgeblich dadurch verbessert werden, dass für diese Schnitte ein gesonderter, vergrößerter Spotabstand oder ein leichtes Versetzen der Schnitte realisiert wurde.

Es zeigte sich in einem ersten Tierexperiment die gute Verträglichkeit dieser Anwendung und in Studien zur Verbesserung der Verformbarkeit ein signifikanter Zugewinn in der Gesamtelastizität um etwa 20 %. Die Befürchtung, durch das gezielte Schädigen der Linse eine Katarakt zu induzieren, erwies sich in den bisherigen Studien als unbegründet. Dieses Ergebnis entspricht folglich der Erwartung von Myers et al. [Mye 98] und den Ergebnissen von Gwon et al. [Gwo 95], die bei der Bestrahlung von Linsengewebe mit Pikosekunden Pulsen keine Kataraktgenerierung feststellen konnten.

Allerdings zeigte sich auch die Schwierigkeit, die die Schweinelinse als Modell hervorruft. Schweine akkomodieren sehr wenig [Vil 01]. Es ist also denkbar, dass die Schweinelinse weit weniger auf die ansetzenden Kräfte reagiert, als es eine humane Linse tun würde. Als Konsequenz wurde die Rotationsfrequenz im die Akkomodationskräfte simulierenden Experiment nach Fisher [Fis 77] deutlich höher gewählt als von Fisher errechnet. Die daraus resultierenden Fliehkräfte lagen so auch im Bereich der von Burd [Bur 02] und Weeber [Wee 03] ermittelten Kräfte von knapp 100 mN . Der über eine sphärische Nä-

herung gemessene Krümmungsradius der Schweinlinsen lag mit $6,47 \text{ mm}$ unrotiert, also akkommodiert genau im Bereich der Erwartung [Vil 01]. Unter Krafteinwirkung erfolgte eine Vergrößerung auf $7,07 \text{ mm}$. Mit diesen Krümmungsradien ergeben sich durch die reine Brechkraft der Vorderfläche der Linse im Auge lediglich Änderungen von unter einer Dioptrie. Eine signifikante Verbesserung dieser Veränderung konnte nach Einbringen der fs-Laser Schnitte gezeigt werden. Der Krümmungsradius steigt dann auf $7,97 \text{ mm}$ an, was eine Veränderung von immerhin $1,5 \text{ dpt}$ bedeutet. Diese im Verhältnis zur natürlichen Akkommodation von bis zehn Dioptrien geringe Änderung kann auf die fehlende Akkommodationsfähigkeit von Schweinen zurückgeführt werden. Auch denkbar ist es, dass die jungen Schweinelinsen ohnehin elastisch genug sind und somit der Zugewinn an Verformbarkeit durch die Schnitte vergleichsweise klein ist. Erste Versuche an humanen Linsen brachten zwar eine deutlich verbesserte Verformbarkeitssteigerung [Rip 06], aber auch hier sind die Krümmungsradien bei maximaler Drehzahl im Rotationsexperiment noch zu klein, die Änderung der Brechkraft also zu gering. Ein nächster Schritt muss daher sein, Vorder- und Rückfläche der Linse zu vermessen und eventuell über Kurzzeitfotografie Ablesefehler weiter zu unterdrücken.

Bereits durchgeführte Simulationen mit der Finite-Elemente-Methode geben aber jetzt schon deutliche Hinweise, dass die eingebrachten Schnitte die Verformbarkeit signifikant erhöhen können. So zeigte Breitenfeld einen Zugewinn von über 2 Dioptrien, was als hinreichende Nahakkommodation zum Lesen angesehen wird [Bre 05]. Jüngste Ergebnisse von Schumacher et al. zeigen eine Erhöhung der Akkommodationsfähigkeit von unter 9 dpt auf über 11 dpt [Sch 07].

Weiterhin wurden aber auch die Schwierigkeiten im Umgang mit Linsengewebe deutlich. Es ist nach Enukleierung extrem empfindlich und beginnt schnell einzutrüben. Außerdem verringert sich die Verformbarkeit mit zunehmender Zeit nach der Enukleierung. Das sind jedoch alles Effekte, die bei einer möglichen tatsächlichen Presbyopie-Behandlung keine Rolle spielen. Dahingehend muss vielmehr ein maximaler Verformbarkeitszugewinn bei minimaler Schnittführung erreicht werden. Hierfür werden zur Zeit Simulationen mit der Finite-Elemente-Methode durchgeführt, um so eine Optimierung der Schnittgeometrie vorhersagen zu können [Bre 05]. Erste Ergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmung sowohl mit anderen Arbeiten über die Simulation der Akkommodation [Bur 02], als auch

von der erzielten Änderung nach Einbringen von Schnittebenen mit den hier vorgestellten Experimenten [Bre 05, Rip 06]. Aber auch in der Simulation ist der Krümmungsradius unter Zug der Zonularfasern, also bei Deakkommodation zu gering.

Betrachtet man den Aspekt der Patientensicherheit bei einer möglichen Anwendung, liegt der Vergleich mit Untersuchungen zu Retinaschäden beim Erzeugen eines cornealen Lappens (Flaps) mittels fs-Laser für die LASIK nahe. Hierzu wurden in jüngster Zeit vermehrt Untersuchungen angestellt, um die grundsätzliche Unbedenklichkeit dieser zum Teil schon im klinischen Einsatz befindlichen Systeme zu zeigen. Dabei zeigten Schumacher et al. [Sch 06], wie nah die Laserparameter einer möglichen fs-LASIK denen sind, bei welchen ein bleibender Schaden für die Retina induziert werden kann. Diese Untersuchungen gehen zumeist von Repetitionsraten im MHz-Bereich aus. Wie aber in Kapitel 5 und Kapitel 2 gezeigt wurde, ist dann eine Fokussierung mit hoher numerischer Apertur nötig, um mit geringen Pulsenergien (einige 10 nJ) und geringen mittleren Leistungen einen optischen Durchbruch zu erzielen. Diese starke Fokussierung ist aber mit den derzeit zur Verfügung stehenden Optiken nicht ins Innere der Linse im Augennern möglich. Schumacher warnt aber davor, mit einer zu hohen mittleren Leistung bei gleichzeitig schwacher Fokussierung eine fs-LASIK durchzuführen. Diese Vorsicht muss zum derzeitigen Stand gerade für die Presbyopie gelten. Durch das Schneiden tief im Gewebe muss mehr Energie für einen optischen Durchbruch angewendet werden und die Fokussierung kann aufgrund der Tiefe im Auge nicht sehr stark sein. Denkbar als Abhilfe für die Zukunft sind nicht MHz-Systeme, sondern lediglich solche mit Repetitionsraten im mehrere 10 kHz-Bereich, bei denen die mittlere Leistung deutlich reduziert ist.

Grundsätzlich stützt sich der gesamte Therapieansatz der Presbyopiebehandlung auf die Erkenntnis, der Kapselsack bleibe ausreichend lange elastisch genug, um eine Kontraktion der bearbeiteten Linse zu erreichen. Wie in Kapitel 4 dargelegt, gibt es aber auch Arbeiten, die das zu einem gewissen Teil bezweifeln oder widerlegen. Insbesondere in diesem Bereich müssen nach wie vor physiologische Grundlagen geklärt und muss zum Gesamtverständnis der Presbyopie beigetragen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit der vorliegenden Dissertation die grundlegenden Arbeiten zur Verwendung von hochrepetierenden fs-Oszillatorsystemen in der Ophthalmologie gemacht sind.

Es konnte ein schonenderes, schnelleres und präziseres Werkzeug erarbeitet werden und die Besonderheiten in der Laser-Gewebewechselwirkung aufgezeigt werden. Dabei wurden bislang nicht berücksichtigte Effekte wie z.B. Photochemie oder die thermodynamischen Prozesse als grundlegend in ihrem Einfluss auf die Puls-zu-Puls-Wechselwirkung identifiziert. Die Machbarkeit des medizinischen Einsatzes eines fs-Oszillators in der Ophthalmologie konnte ebenso gezeigt werden, wie die Einführung eines völlig neuartigen Konzeptes für die Behandlung von Presbyopie.

Literaturverzeichnis

- [Arn 05] CL Arnold, A Heisterkamp, W Ertmer, H Lubatschowski, *Streak formation as side effect of optical breakdown during processing the bulk of transparent Kerr media with ultra-short laser pulses* Applied Physics B 80, 247-253, 2005
- [Aro 80] D Aron-Rosa, J Aron, J Griesemann, R Thyzel, *Use of the Nd:YAG Laser to open posterior capsule after lens implant surgery*, J. Am. Intraocul. Implant. Soc., 6: 352-354, 1980
- [Atc 95a] DA Atchison, G Smith, *Continuous Gradient Index and Shell Models of the Human Lens*, Vision Res., Vol 35 No 18: 2529-2538, 1995
- [Atc 95b] DA Atchison, *Accommodation and Presbyopia*, Ophthal. Physiol. Opt., 15: 255-272, 1995
- [Aza 03] DT Azar, M Chang, CE Klock, S Zafar, K Sippel, S Jain, *Monovision Refractive Surgery for Presbyopia*, in: Tsubota, Wachler, Azar, Koch, *Hyperopia and Presbyopia*, Marcel Dekker, New York, 2003
- [Bac 96] A Bacskulin, R Gast, U Bergmann, R Guthoff, *Ultraschallbiomikroskopische Darstellung der akkommodativen Konfigurationsänderungen des presbyopen Ziliarkörpers*, Ophthalmologie, 93: 199-203, 1996
- [Bac 01] A Bacskulin, R Guthoff, *Ultrasound Microscopy of the Ciliary Body Configuration*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2001
- [Bai 04] G Baikoff, *Surgical treatment of presbyopia: scleral, corneal, and lenticular*, Current opinion in Ophthalmology, 15: 365-369, 2004

- [Ber 99] A Berke, *Biologie des Auges*, WVAO-Bibliothek / Band 10, Wissenschaftliche Vereinigung für Augenoptik und Optometrie e.V., Mainz, 1999
- [Bit 89] LZ Bito, OC Miranda, *Accommodation and Presbyopia*, in: RD Reinecke *Ophthalmology annual*, Raven Press, New York, 1989
- [BeS 99] Bergmann - Schäfer, *Optik -Lehrbuch der Experimentalphysik*, 9. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin New York, 1993
- [Bor 89] Z Bor, *Distortion of femtosecond laser pulses in lenses*, Optics Letters Vol. 14, No. 2, 119-121, 1989
- [Bre 05] P Breitenfeld, T. Ripken, H. Lubatschowski, *Finite Element Method-Simulation of the Human Lens during Accommodation*, Proceedings of SPIE Vol. 5863: 1-9, 2005
- [Bro 73] NP Brown, *The change in shape and internal form of the lens of the eye on accommodation*, Exp. Eye Research, 15: 441-459, 1973
- [Bro 74] NP Brown, *The change in lens curvature with age*, Experimental Eye Research, 19:175-183, 1974
- [Bur 89] HC Burck, *Histologische Technik*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1988
- [Bur 99] HJ Burd, SJ Judge, MJ Flavell, *Mechanics of accommodation of the human eye*, Vision Research, 39: 1591-1595, 1999
- [Bur 02] HJ Burd, SJ Judge, JA Cross, *Numerical modelling of the accommodationg lens*, Vision Research, 42: 2235-2251, 2002
- [Cam 63] CJ Campbell, MC Rittler, CJ Koester, *The optical maser as a retinal coagulator: an evaluation*, Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol., 67: 58-67, 1963
- [Cha 03] JW Chan, TR Huser, SH Risbud, DM Krol, *Modification of the fused silica glass network associated with waveguide fabrication using femtosecond laser pulses*, Applied Physics A 76, 367-372, 2003
- [Col 86] DJ Coleman, *On the hydraulic suspension theory of accommodation*, Trans. Am. Ophthalmology Society, 84: 846-868, 1986
- [Cro 98] MA Croft, PL Kaufman, KS Crawford, MW Neider, A Glasser, LZ Bito, *Accommodation dynamics in aging rhesus monkeys*, Am. J. Physiol. 275: R1885-R1897, 1998

- [Cum 96] JS Cumming, J Kammann, *Experience with an accommodating IOL*, J. Cataract Refract. Surg., Vol 22 No 8: 1001, 1996
- [Dav 96] KM Davis, K Miura, N Sugimoto, K Hirao, *Writing waveguides in glass with a femtosecond laser*, Optics Letters 21 (21): 1729-1731, 1996
- [Döp 05] C Döpke, Erklärung zur Erstellung von Histologischen Schnitten, Mündliche Mitteilung, 2005
- [Dua 22] A Duane, *Studies in monocular and binocular accommodation with their clinical applications*, Am. J. Ophthalmology, 5: 865-877, 1922
- [Dua 25] A Duane, *Are the current theories of accommodation correct?*, Am. J. Ophthalmol., 8: 196-2002, 1925
- [Dub 01] M Dubbelman, GL van der Heijde, *The shape of the aging human lens: Curvature, equivalent refractive index and the lens paradox*, Vision Research, 41: 1867-1877, 2001
- [Dub 03] M Dubbelman, GL van der Heijde, HA Weeber, GFJM Vrensen, *Changes in the internal structure of the human crystalline lens with age and accommodation*, Vision Research, 43: 2363-2375, 2003
- [Dre 97] W Drexler, A Baumgartner, O Findl, CK Hitzenberger, AF Fercher, *Biometric Investigation of Changes in the Anterior Eye Segment during Accommodation*, Vision Research, Vol 37 No 19: 2789-2800, 1997
- [Eat 05] SM Eaton, H Zhang, PR Herman, F Yoshino, L Shah, J Bovatsek, AY Arai, *Heat accumulation effects in femtosecond laser-written waveguides with variable repetition rate*, Optics Express Vol. 13, No. 12: 4708-4716, 2005
- [Ern 04] H Ernst, *Optimierung und Anwendung einer diodengepumpten, hochrepetierenden 3 μm Er:YAG Lasers*, Dissertation, Fachbereich Physik der Universität Hannover, 2004
- [Far 79] PN Farnsworth, SN Shyne, *Anterior zonular shifts with age*, Exp. Eye Res., 28: 291-297, 1979
- [Fen 97] Q Feng, JL Maloney, AC Newell, EM Wright, K Cook, PK Kennedy, DX Hammer, BA Rockwell, CR Thomson, *Theory and simulation on the threshold water breakdown induced by focused ultrashort laser pulses*, IEEE, J.Quantum Electron., QE-33, 127-137, 1997

- [Fin 37] EF Fincham, *The Mechanism of Accommodation*, British Journal of Ophthalmology, London: George Pulman & Sons, 1937
- [Fin 03] O Findl, B Kiss, V Petternel, *Intraocular lens movement caused by ciliary muscle contraction*, J. Cataract Refract. Surgery, 29: 669-676, 2003
- [Fis 69] RF Fisher, *Elastic constants of the human lens capsule*, J. Physiol., 201: 1-19, 1969
- [Fis 71] RF Fisher, *The elastic constants of the human lens*, J. Physiol., 212: 147-180, 1971
- [Fis 72] RF Fisher, BE Pettet, *The postnatal growth of the capsule of the human crystalline lens*, J. Anat. 112, 2: 207-214, 1972
- [Fis 73a] RF Fisher, *Presbyopia and the changes with age in the human crystalline lens*, J. Physiol., 228: 765-779, 1973
- [Fis 73b] RF Fisher, BE Pettit, *Presbyopia and the water content of the human crystalline lens*, J Physiol., 234: 443-447, 1973
- [Fis 77] RF Fisher, *The force of contraction of the human ciliary muscle during accommodation*, J. Physiol., 270: 51-74, 1977
- [Fis 83] RF Fisher, *Is the vitreous necessary for accommodation in man?*, British Journal of Ophthalmology, 67: 206, 1983
- [Fis 86] RF Fisher, *The Ciliary Body in Accommodation*, Trans. Ophthalmol. Soc. UK, 105: 208-219, 1986
- [Fre 84] H Freyler, *Augenheilkunde für Studium, Praktikum und Praxis*, 2. Auflage, Springer Verlag Wien New York, 1984
- [Gan 03] S Ganem, J Stubler, *Presbyring: Device to restore accommodation*, ASCRS 2003, Abstract 746, 2003
- [Gar 97] LF Garner, G Smith, *Changes in Equivalent and Gradient Refractive Index of the Crystalline Lens with Accommodation*, Optometry and Vision Science, Vol 74 No 2: 114-119, 1997
- [Gat 06] RR Gattass, LR Cerami, E Mazur, *Micromachining of bulk glass with bursts of femto-second laser pulses at variable repetition rates*, Optics Express Vol. 14, No. 12: 5279-5284, 2006

- [Gem91] MJC van Gemert, MJP Brugmans, GHM Gijsbers, J Kemper, FW van der Meulen, DC Nijdam, *Temperature response of biological tissues to non-ablative pulsed CO₂ laser irradiation* Proceedings of SPIE, Vol. 1427: 316-319, 1991
- [Gla 98] A Glasser, MCW Campbell, *Presbyopia and the optical Changes in the human crystalline Lens with Age*, Vision Research, Vol 38 No 2: 209-229, 1998
- [Gla 99a] A Glasser, MCW Campbell, *Biometric, optical and physical changes in the isolated human crystalline lens with age in relation to presbyopia*, Vision Research, 39: 1991-2015, 1999
- [Gla 99b] A Glasser, PL Kaufman, *The Mechanism of Accommodation in Primates*, Ophthalmology, 106: 863-872, 1999
- [Gla 01] A Glasser, *Presbyopia: A View*,
Artikel in eMedicine: <http://www.emedicine.com/oph/topic699.htm>, 2001
- [Göt 03] M Götz, *Präzises Femtosekundenlaser-basiertes Operationsverfahren für die funktionelle Neurochirurgie*, Schlussbericht gemäß Nr. 8.2 NKBF 98, Förderkennzeichen BMBF 13 N 7789 - Verbund-Nr. 01019008, MRC Systems GmbH Medizintechnische Systeme, Heidelberg, 2003
- [Gul 24a] A Gullstrand, *Der Mechanismus der Akkommodation* in: H von Helmholtz: Treatise on Physiological Optics, 3rd edn. Optical Society of America, New York, 226-376, 1924
- [Gul 24b] <http://www.optiklexikon.de/kontaktlinsen-brillen-glossar/gullstrand.html>
- [Gwo 95] A Gwon, F Fankhauser 2nd, C Puliafito, L Gruber, M Berns, *Focal laser Photocoagulation of normal and cataractous lenses in rabbits: preliminary report*, J. Cataract Refract. Surgery, 21: 282-286, 1995
- [Hae 94] E Haeflinger, JM Parel, *Accommodation of an endocapsular silicone lens (Phako-Ersatz) in the aging rhesus monkey*, J. Cataract Refract. Surgery, Vol 10 No 5: 550-555, 1994
- [Hei 00] A Heisterkamp, T Ripken, H Lubatschowski, H Welling, E Lükefels, W Drommer, W Ertmer, *Intrastromal cutting effects in rabbit cornea using femtosecond laser pulses*, Proceedings of SPIE, Vol. 4161: 52-60, 2000

- [Hei 02] A Heisterkamp, *Einsatz ultrakurzer Laserpulse in der refraktiven Laserchirurgie*, Dissertation, Fachbereich Physik der Universität Hannover, 2002
- [Hel 55] H von Helmholtz, *Über die Akkommodation des Auges*, Graefe's Arch. Ophthalmol., 1: 1-74, 1855
- [Hes 01] C Hess, *Arbeiten aus dem Gebiete der Accommodationslehre*, Albrecht von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmologie, 52: 143-174, 1901
- [HoA 03] A Ho, D Azar, *Multifocal corneal approach to treat presbyopia*, in: Tsubota, Wachler, Azar, Koch, *Hyperopia and Presbyopia*, Marcel Dekker, New York, 2003
- [Hop 93] T Hoppeler, P Rol, P Niederer, B Gloor, *Intrastromal photoablation: corneal temperature, cellular damage and refractive outcome*, Proceedings of SPIE Vol. 1877: 364-367, 1993
- [Hum 05] K Klamann, A Meßner, R Stötzel, *HumanOptics AG*, <http://www.humanoptics.com>, 2005
- [Int 04] Intralase Corp., <http://www.intralase.com>, California, USA
- [Ito 89] N Itoh, K Tanimura, *Effects of photoexcitation of self-trapped excitons in insulators*, Optical Engineering Vol.28, No.10: 1034-1038, 1989
- [Kan 90] K Kano, Y Kuwayama, S Mizoue, T Hashitani, Y Sasamoto, K Horimoto, H Okamoto, *Observation of physiological change in the human ciliary body using an ultrasound biomicroscope during accommodation*, Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 103: 297-300, 1990
- [Kim 00] BM Kim, MD Feit, AM Rubenchick, EJ Joslin, J Eichler, PC Stoller, LB Da Silva, *Effects of high repetition rate and beam size on hard tissue damage due to subpicosecond laser pulses*, Applied Physics letters, Vol. 76, No. 26: 4001-4003, 2000
- [Koo 03] SA Koopmans T Terwee, J Barkhof, HJ Haitjema, AC Kooijman, *Polymer Refilling of Presbyopic Human Lenses in vitro restores the Ability to undergo Accommodative Changes*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol 44 No 1: 250-257, 2003
- [Kog 66] H Kogelnik, T Li, *Laser Beams and Resonators*, Proc. IEEE (54) 1312ff., 1996
- [Kön 01] K König, I Riemann, W Fritzsche, *Nanodissection of human chromosomes with near-infrared femtosecond laser pulses*, Optics Letters, Vol. 26 No. 11: 819-821, 2001

- [Kön 02] K König, O Krauss, I Riemann, *Intratissue surgery with 80 MHz nanojoule femtosecond laser pulses in the near infrared*, Optics Express, Vol. 10, No. 3: 171-176, 2002
- [Kön 04a] K König *Multiphoton tomography, transfection, and nanosurgery with <2-nJ, 80-MHz femtosecond laser pulses*, Proceedings of SPIE Vol. 5340: 37-46, 2004
- [Kön 04b] K König, B Wang, O Krauss, I Riemann, H Schubert, S Kirste, P Fischer, *First in vivo animal studies on intraocular nanosurgery and multiphoton tomography with low-energy 80 MHz near infrared femtosecond laser pulses*, Proceedings of SPIE Vol. 5314: 262-269, 2004
- [Kor 89] JF Koretz, PL Kaufman, MW Neider, PA Goeckner, *Accommodation and Presbyopia in the human Eye - Aging of the anterior Segment*, Vision Research, Vol 29 No 12: 1685-1692, 1989
- [Kor 97] JF Koretz, CA Cook, PL Kaufman, *Accommodation and Presbyopia in the Human Eye*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol 38 No 3: 569-578, 1997
- [Kor 01] JF Koretz, CA Cook, *Aging of the Optics of the human Eye: Lens refraction Models and principal Plane Locations*, Optometry and Vision Science, Vol 78 No 6: 396-404, 2001
- [Kno 99] MC Knorz, B Jendritza, P Hugger, A Liermann, *Komplikationen der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)*, Der Ophthalmologe, 96: 503-508, 1999
- [Kra 97] S Krag, T Olsen, TT Andreassen, *Biomechanical Characteristics of the human anterior Lens Capsule in Relation to Age*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol 38 No 2: 357-363, 1997
- [Kra 03] S Krag, TT Andreassen, *Mechanical properties of the human lens capsule*, Progress in retinal and Eye Research, 22: 749-767, 2003
- [Kru 01] R Krueger, X Sun, J Stroh, R Myers, *Experimental Increase in Accommodative Potential after Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet Laser Photodisruption of Paired Cadaver Lenses*, Ophthalmology, 108: 2122-2129, 2001
- [Kru 03] RR Krueger, JR Kuszak, H Lubatschowski, RI Myers, T Ripken, A Heisterkamp, *First Safety Study of Femtosecond Laser Photodisruption in Animal Lenses: Tissue Morphology and Cataractogenesis*, ARVO 2003

- [Kru 05] RR Krueger, JR Kuszak, H Lubatschowski, RI Myers, T Ripken, A Heisterkamp, *First safety study of femtosecond laser photodisruption in animal lenses: Tissue morphology and cataractogenesis*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, Vol 31: 2386-2393, 2005
- [Küc 02] M KÜchle, NX Nguyen, GC Gusek-Schneider, B Seitz, *Zwei Jahre Erfahrung mit der akkommodativen Hinterkammerlinse 1CU*, Ophthalmologe, 99: 820-824, 2002
- [Kur 98] RM Kurtz, C Horvath, HH Liu, RR Krueger, T Juhasz, *Lamellar refractive Surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond Laser Pulses in Animal Eyes*, Journal of Refractive Surgery, 14: 541-548, 1998
- [Lan 03] A Langenbucher, S Huber, NX Nguyen, B Seitz, GC Gusek-Schneider, M KÜchle, *Measurement of accommodation after implantation of an accommodating posterior chamber intraocular lens*, J. Cataract Refract. Surgery, 29: 677-685, 2003
- [Lin 06] N Linz, S Freidank, G Paltauf, A Vogel, *Zeitaufgelöste Untersuchung von fs-laserinduzierten Nano-Kavitationsblasen in Wasser und Vergleich mit numerischen Vorhersagen*, WLT Summerschool 2006 Vortrag, 2006
- [Lin 07] N Linz, S Freidank, G Paltauf, A Vogel, *Femtosecond laser-induced nanocavitation*, Proceedings of SPIE Vol. 6460: Commercial and Biomedical Applications of Ultrafast Lasers VII: 6460-09, Session 2, 2007
- [Liu 97] X Liu, RM Kurtz, A Braun, HH Liu, Z Sacks, T Juhasz, *Intrastromal Corneal Surgery with Femtosecond Laser Pulses*, Lasers and Electro-Optics, CLEO 1997, Vol. 11: 169, 1997
- [Loe 94] FH Loesel, P Brockhaus, JP Fischer, MH Götz, F Noack, JF Bille, *Comparison of tissue ablation by ultrashort laser pulses in the nano-, pico-, and femtosecond regime*, Proceedings of SPIE, Vol. 2323: 227-233, 1994
- [Loe 96] F Loesel, MH Niemz, J Bille, T Juhasz, *Laser-induced optical breakdown on hard and soft tissue and its dependence on the pulse duration: Experiment and Model*, IEEE, Journal of Quantum Electronics, Vol. 32, No. 10, 1996
- [Loh 03] CP Lohmann, B Gabler, C Winkler von Mohrenfels, F Villain, G Bos, J Marshall, *The Sulcus Ring („Anneau Presbytie“) - A Surgical Procedure to improve Accommodation: Initial Results of Animal Studies*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003

- [Lot 98] F Lottspeich, H Zorbas, *Bioanalytik*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg-Berlin, 1998
- [Lud 01] K Ludwig, *Zonular Apparatus: Anatomy, Biomechanics and Coupling to the Lens*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of the Human Accommodation*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2001
- [Lub 94] H Lubatschowski, *Untersuchungen zur Photoablation biologischer Gewebe*, Dissertation, Institut für angewandte Physik der Universität Bonn, 1994
- [Lüt 01] E Lütjen-Drecoll, *Morphology and age-related changes of the accommodation apparatus*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of the Human Accommodation*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2001
- [Mai 60] TH Maiman, *Stimulated Optical Radiation in Ruby*, Nature, 187: 493-494, 1960
- [Mam 02] T Mamom, *Histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen der Schweine- und Kaninchenkornea nach intrastromaler Femtosekundenlaserbehandlung*, These zum Philosophical Doctor, Fachbereich Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 2002
- [Mat 99] S Mathews, *Scleral expansion surgery does not restore accommodation in human presbyopia*, Ophthalmology, 106: 873-877, 1999
- [McC 54] C McCulloch, *The zonule of Zinn: Its origin, route, and insertion, and its relation to neighboring structures*, Trans. Am. Ophthalmo. Soc., 52: 525-585, 1954
- [Mey 49] G Meyer-Schwickerath, *Koagulation der Netzhaut mit Sonnenlicht*, Verhandlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 55: 256-259, 1949
- [Mof 02a] BA Moffat, DA Atchison, JM Pope, *Age-related changes in refractive index distribution and power of the human lens as measured by magnetic resonance micro-imaging in vitro*, Vision Research, 42: 1683-1693, 2002
- [Mof 02b] BA Moffat, DA Atchison, JM Pope, *Explanation of the Lens Paradox*, Optometry and Vision Science, Vol 79 No 3: 148-150, 2002
- [Mou 97] G Mourou, *The ultrahigh-peak-power laser: present and future*, Applied Physics B, 65: 205-211, 1997
- [Mye 98] RI Myers, RR Krueger, *Novel Approaches to Correction of Presbyopia with Laser Modification of the Crystalline Lens*, J. Refract. Surgery, 14: 136-139, 1998

- [Nei 90] MW Neider, K Crawford, PL Kaufman, LZ Bitó, *In vivo videography of the rhesus monkey accommodative apparatus: age-related loss of the ciliary muscle response to central stimulation*, Arch. Ophthalmology, 108: 69-74, 1990
- [Neu 03] TH Neuhann, *The AT-45 Accommodating Lens - Preliminary Results*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2001
- [Nie 93] MH Niemz, TP Hoppeler, T Juhasz, JF Bille, *Intrastromal ablations for refractive corneal surgery using picosecond infrared laser pulses*, Laser Light Ophthalmol., 5: 149-155, 1993
- [Nie 95] MH Niemz, *Cavity preparation with the Nd:YLF picosecond laser*, Journal of Dental Research, Vol 74: 1194-1199, 1995
- [Nis 03] O Nishi, *Restoration of Accommodation by refilling the lens capsule after endocapsular Phacoemulsification*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003
- [Nis 92] S Nishikawa, S Okisaka, *The tension of zonule and aging changes of ciliary bodies*, Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 96: 721-730, 1992
- [Noa 98] J Noack, *Optischer Durchbruch in Wasser mit Laserpulsen zwischen 100 ns und 100 fs*, Dissertation, Medizinische Universität zu Lübeck -Aus der Technischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät-, 1998
- [OJO 00] G Michelson, *Das Auge in Zahlen*, Universitäts-Augenklinik Erlangen, Online Journal of Ophthalmology, <http://www.onjoph.com/patinfo/funktion/zahlen.html>, 2000
- [Pal 90] IG Pallikaris, ME Papatzanaki, EZ Stathi, O Frenschok, A Georgiadis, *Laser in situ keratomileusis*, Lasers Surg. Med., 10(5): 463-468, 1990
- [Par 00a] MT Pardue, JG Sivak, *Age-related Changes in Human Ciliary Muscle*, Optometry and Vision Science, Vol 77 No 4: 204-210, 2000
- [Par 00b] JM Parel, P Rol, H Tahi, F Manns, P Milne, M Hamaoui, A Ho, B Holden, *Intraocular implants for the surgical correction of presbyopia*, Proceedings of SPIE, Ophthalmic Technologies X, Vol 3908: 115-120, 2000
- [Pat 94] D Patel, *Gel Electrophoresis -essential data-*, Department of Biology, University of Essex, Colchester, UK, Hohn Wiley & Sons, 1994

- [Pet 99] H Petersen, T Seiler, *Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)*, *Der Ophthalmologe*, 96: 240-247, 1999
- [Ran 03] A Rana, D Miller, P Magnante, *Understanding the accommodating intraocular lens*, *J. Cataract Refract. Surgery*, 29: 2284-2287, 2003
- [Rip 06] T Ripken, P Breitenfeld, M Fromm, U Oberheide, G Gerten, H Lubatschowski, *FEM Simulation of the Human Lens compared to Ex-vivo Porcine Lens Cutting Pattern: A possible Treatment of Presbyopia*, in press: *Proceedings of SPIE: BIOS 2006*, Manns, Söderberg, Ho: *Ophthalmic Technologies XVI*, 2006
- [Roh 79] JW Rohen, *Scanning electron microscopic studies of the zonular apparatus in human and monkey eyes*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 18: 131-144, 1979
- [Rom 88] B Romeis, *Mikroskopische Technik*, 17. Auflage, Verlag Urban und Schwarzenberg, München, 1988
- [Ros 99] A Rosenfeld, M Lorenz, R Stoian, D Ashkenasi, *Ultrashort-laser-pulse damage threshold of transparent materials and the role of incubation* *Applied Physics A* 69, 373-376, 1999
- [Sab 98] HR Saber, TJ Butler, DG Cottrell, *Resistence of the human posterior lens capsule and zonules to disruption*, *J. Cat. Refr. Surg.*, 24: 536-542, 1998
- [Scf 01] CB Schaffer, A Brodeur, JF Garcia, E Mazur, *Micromachining bulk glass by use of femtosecond laser pulses with nanojoule energy*, *Optics letters*, Vol. 26, No. 2: 93-95, 2001
- [Scf 03] CB Schaffer, JF Garcia, E Mazur, *Bulk heating of transparent materials using high-repetition-rate femtosecond laser*, *Applied Physics A* 76: 351-354, 2003
- [Sch 85] H Schmidt-Kloiber, E Reichel, H Schoffmann, *Laserinduced shock-wave lithotripsy*, *Bio-med Tech* 30(7-8): 173-181, 1985
- [Sch 92] RA Schachar, *Cause and treatment of presbyopia with a method for increasing the amplitude of accommodation*, *Ann. Ophthalmol.*, 24: 445-452, 1992
- [Sch 95] RA Schachar, TD Black, RL Kash, *The mechanism of accommodation and presbyopia in the primate*, *Ann. Ophthalmol.* 271 (2Pt2): R670-R676, 1995
- [Sch 99] RA Schachar, *Is Helmholtz's theory of Accommodation correct?*, *Ann. Ophthalmol.*, 31(1): 10-17, 1999

- [Sch 01] RA Schachar, AJ Bax, *Mechanism of human accommodation as analyzed by non-linear finite element analysis*, Compr. Ther., 33:122-132, 2001
- [Sch 03a] CB Schaffer, JF Garcia, E Mazur, *Bulk heating of transparent materials using a high-repetition-rate femtosecond laser*, Applied Physics A, 76: 351-354, 2003
- [Sch 03] F Scheffel, *Optical Techniques to measure the Dynamics of Accommodation*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of Human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003
- [Sch 06] S Schumacher, M Sander, A Stolte, C Doepke, W Baumgaertner, H Lubatschowski, *Investigation of possible fs-LASIK induced retinal damage*, in press: Proceedings of SPIE: BIOS 2006, Manns, Söderberg, Ho: Ophthalmic Technologies XVI, 2006
- [Sch 07] S Schumacher, M Fromm, R Lakharia, M Schaefer, U Oberheide, T Ripken, P Breitenfeld, G Gerten, W Ertmer, H Lubatschowski, *Fs-laser induced Flexibility Increase in the Crystalline Lens*, Proceedings of SPIE Volume 6426: Ophthalmic Technologies XVII, 64261C, 2007
- [Ser 03] J Serbin, M Dick, *Medizinisches ultraschnelles Kurzpuls-Lasersystem (MusKL): Untersuchung der Laserparameter zur Behandlung oraler Gewebe mittels ultrakurzer Laserpulse*, Forschungsbericht/Abschlussbericht: Förderkennzeichen 13 N 78 52, 2003
- [Sie 86] AE Siegman, *Lasers*, University Science Books Sausalito, California, 1986
- [Smi 92] G Smith, DA Atchison, BK Pierscionek, *Modeling the power of the aging human eye*, J. Opt. Soc. Am. A, Vol 9 No 12: 2111-2117, 1992
- [Sta 01] O Stachs, A Kirchhoff, H Martin, R Guthoff, *3-D Ultrasonic Imaging of the Ciliary Body Region*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2001
- [Sta 02] O Stachs, H Martin, A Kirchhoff, J Stave, T Terwee, R Guthoff, *Monitoring accommodative ciliary muscle function using three-dimensional ultrasound*, Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 240: 906-912, 2002
- [Sta 03] O Stachs, *Monitoring the human Ciliary Muscle Function during Accommodation*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003
- [Stö 94] H Stöcker *Taschenbuch der Physik* Verlag Harri Deutsch, 1994

- [Str 99] SA Strenk, JL Semmlow, LM Strenk, P Munoz, J Gronlund-Jacob, JK DeMarco, *Age-related changes in the Human Ciliary Muscle and lens: A Magnetic Resonance Imaging Study*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol 40 No 6: 1162-1169
- [Str 03] J Strobel, M Müller, *Behaviour of the Central Cornea during Accommodation of the Eye*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003
- [Tam 92] S Tamm, E Tamm, JW Rohen, *Age-related changes of the human ciliary muscle. A quantitative morphometric study*, Mech. Ageing Dev., 62: 209-221, 1992
- [Tel 04] A Telandro, *Pseudo-accommodative Cornea: A New Concept for Correction of Presbyopia*, Journal of Refractive Surgery, Vol 20: 714-717, 2004
- [Tsc 09] M Tscherning, in: *H von Helmholtz and the theory of accommodation*, Paris, 1909
- [Tsu 03] K Tsubota, BS Boxer Wachler, DT Azar, DD Koch, *Hyperopia and Presbyopia*, Marcel Dekker, New York, 2003
- [Vil 01] AS Vilupuru, A Glasser, *Optical and biometric relationships of the isolated pig crystalline lens*, Ophthal. Physiol. Opt. Vol. 21, No. 4: 296-311, 2001
- [Vin 98] P Vinciguerra, GM Nizzola, G Bailo, F Nizzola, A Ascari, D Epstein, *Excimer laser Photorefractive Keratectomy for Presbyopia: 24-month Follow-up in Three Eyes*, Journal of Refractive Surgery, 14: 31-37, 1998
- [Vog 93] A Vogel, S Busch, M Asiyo-Vogel, *Time-resolved measurements of shock-wave emission and cavitation-bubble generation in intraocular laser surgery with ps- and ns-pulses and related tissue effects*, Proceedings of SPIE Vol. 1877: 312-323, 1993
- [Vog 96] A Vogel, S Busch, U Parlitz, *Shock wave emission and cavitation bubble generation by picosecond and nanosecond optical breakdown in water*, The Journal of the Acoustical Society of America, Vol. 100, Issue 1: 148-165, 1999
- [Vog 97] A Vogel, *Nonlinear absorption: intraocular microsurgery and laser lithotripsy*, Phys. Med. Biol. 42: 895-912, 1997
- [Vog 98] A Vogel, J Noack, K Nahen, D Theisen, R Birngruber, DX Hammer, GD Noojin, BA Rockwell, *Laser-induced breakdown in the eye at pulse durations from 80 ns to 100 fs*, Proceedings of SPIE, 3255: 34-47, 1998

- [Vog 00] A Vogel, *Optical Breakdown in Water and Ocular Media and its Use for Intraocular Photodisruption*, Habilitationsschrift, Universität Lübeck, 2000
- [Vog 02] A Vogel, J Noack, G Hüttmann, G Paltauf, *Femtosecond-laser-produced low-density plasmas in transparent biological media: A toll for the creation of chemical, thermal and thermomechanical effects below the optical breakdown threshold*, Proceedings of SPIE Vol. 4633A, 2002
- [Vog 05] A Vogel, J Noack, G Hüttman, G Paltauf, *Mechanisms of femtosecond laser nanosurgery of cells and tissues*, Applied Physics B, Vol 81, No 8: 1015-1047, 2005
- [Wal 90] JT Walsh, JP Cummings, *Effect of pulse repetition rate on Erbium Laser ablation of soft and hard tissues*, Proceedings of SPIE Vol. 1202: 12-21, 1990
- [Wea 62] RA Weale, *Presbyopia*, British Journal of Ophthalmology, 46: 660-668, 1962
- [Wea 63] RA Weale, *New light on old eyes*, Nature, 198: 944-946, 1963
- [Wea 03] RA Weale, *Accommodation - a mixed blessing?*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003
- [Wee 03] HA Weeber, H Martin, *The role of the capsular bag in accommodation*, in: Guthoff, Ludwig: *Current Aspects of human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003
- [Wel 95a] AJ Welch, MJC van Gemert, Kapitel *Pulsed Laser Ablation of Soft Tissue*, in *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, Plenum Press, New York and London, 1995
- [Wel 95b] AJ Welch, MJC van Gemert, Kapitel *Pulsed Laser Angioplasty*, in *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, Plenum Press, New York and London, 1995
- [Wil 88] RS Wilson, *Accommodation of the lens: a mechanical model* Scientific Poster Exhibit at Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, 1988
- [Wil 93] RS Wilson, *A new theory of human Accommodation: Cilio-zonular compression of the lens equator* Trans. Am. Soc., 91: 441-416, 1993
- [Wil 97] RS Wilson, *Does the lens diameter increase or decrease during accommodation? Human accommodation studies: A new technology using infrared retro-illumination videophotography and pixel unit measurements*, Tr. Am. Ophth. Soc., 95: 261-270, 1997

- [Wir 03] C Wirbelauer, A Karandish, H Aurich, DT Pham, *Imaging scleral expansion bands for presbyopia with optical coherence tomography*, J. Cataract Refract. Surgery, 29: 2435-2438, 2003
- [Yas 03] A Yasuda, T Yamaguchi, K Ohkoshi, *Changes in corneal curvature in accommodation*, J. Cataract Refract. Surg., 29: 1297-1301, 2003

A Aktuelle Methoden der Presbyopiebehandlung

Monovision

Um sowohl Lesen als auch Fernsicht zu ermöglichen, wird bei der Monovision jeweils nur ein Auge für eine der beiden Anforderungen benutzt. Dafür wird im Allgemeinen das nicht-dominante Auge künstlich kurzsichtig gemacht, um so dem Akkommodationsverlust, also der Abnahme der Refraktion entgegen zu wirken [Aza 03]. Gängige Methoden hierfür sind Kontaktlinsen, bei denen eine für die Nahsicht eingestellt ist. Außerdem können Intraokularlinsen (IOL) eingesetzt werden, wobei wiederum eine einer Nahakkommodation entspricht. Das Einsetzen von IOL ist nach Kataraktoperationen, also der Behandlung des *Grauen Stars*, üblich. Beim Grauen Star (*Katarakt*) trübt die Augenlinse meist im fortgeschrittenen Alter ein und verhärtet komplett. Sie wird zumeist im Rahmen der sogenannten (*Laser-*)*Phakoemulsifikation* [Ern 04] entfernt und anschließend durch eine Kunstlinse (IOL) oder ein Polymer (Phakoersatz) ersetzt. Außerdem kann eine refraktive Operation der Hornhaut genutzt werden, um ein Auge stärker brechend zu machen. Dabei wird hier, ähnlich der *LASIK* (*LASer In situ Keratomileusis*), *fs-LASIK* [Hei 02], *LASEK* (*LASer Epitheliale Keratomileusis*) oder *PRK* (*Photorefraktive Keratektomie*) die Brechkraft des gesamten Auges verändert, indem die Oberfläche der Hornhaut aufgestellt werden.

Akkommodierende Intraokularlinsen

Als Linsenersatz nach einer Katarakt-Operation verwendeten Cumming und Kammann als erste eine einkomponentige Silikonlinse (*AT-45* [Neu 03]), die sich durch ihr spezielles

Design im unakkommodierten Zustand des Auges an die rückwärtige Kapselwand und den Glaskörper anschmiegt. Ein Anspannen des Ziliarmuskels führt zu einer Vorwärtsbewegung um etwa 1 mm und dadurch eine pseudo-Akkommodation um 1 bis 2 Dioptrien [Cum 96]. Abbildung A.1 zeigt eine Intraokularlinse von HumanOptics [Hum 05], die sich durch die flexiblen Haltevorrichtungen ebenfalls im Kapselsack verschieben soll.

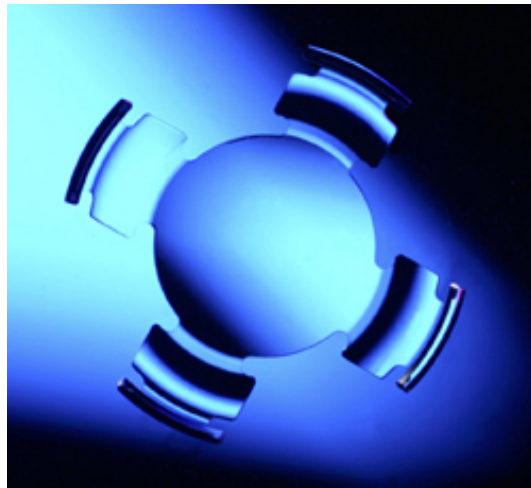


Abbildung A.1: Die 1CU Intraokularlinse von HumanOptics [Hum 05]

Grundsätzlich sind einkomponentige IOL dadurch beschränkt, dass die Brechkraftänderung nur durch die Positionsänderung innerhalb des Kapselsacks zu Stande kommen kann und damit stark beschränkt ist [Lan 03]. Findl et al. zeigten lediglich eine Verschiebung, die 0,5 dpt entsprach und das, obwohl die Akkommodation durch das Medikament *Pilocarpine* erzeugt wurde, das eine stärkere Akkommodation hervorruft, als der natürliche Prozess beim Sehen [Fin 03]. Kühle et al. berichten über 90 Patienten, bei denen im ersten Jahr nach Implantation eine Akkommodationsgewinn von meist über 0,5 dpt gegenüber einer Kontrollgruppe erzielt wurde [Küc 02].

Mittlerweile gibt es eine Entwicklung von Nishi et al. nach einem Vorschlag von Rana et al. [Ran 03], bei der zwei Linsen durch die Kapselveränderung bei der Ziliarmuskelanspannung sich gegeneinander verschieben, und so eine größere Akkommodationsbreite erreicht werden kann. Ebenfalls können multifokale Linsen eingebracht werden, die so eine höhere Pseudoakkommodation zulassen. Klinische Studien hierzu stehen noch aus.

Phakoersatz

Obwohl mehrere Gruppen (Parel, Koopmans, Nishi [Par 00b, Koo 03, Nis 03]) an einem Polymer arbeiten, das nach einer Phakoemulsifikation in die Linsenkapsel eingespritzt werden kann, diese weitgehend ausfüllt und dann durch die Ziliarmuskelkontraktion verformt werden soll, gibt es aktuell noch eine Reihe von Problemen. Die optische Qualität ist nicht gut genug; die Einstich- und Einfüllstelle kann zum Auslaufen des Gels führen; die Füllmenge ist nicht bekannt und der Brechungsindex ist nicht ausreichend angepasst [Bai 04]. Dennoch ist dieser Ansatz auf Grund seiner Nähe zur natürlichen Linse und deren Funktion vielversprechend. So konnten schon 1994 Haeflinger und Parel zeigen, dass die Akkommodationsfähigkeit eines alten Rhesusaffens durch Einbringen eines elastischen Silikongels verbessert werden konnte [Hae 94]. Allerdings ist hierbei unbedingt notwendig, dass die Linsenkapsel bei der Phakoemulsifikation intakt bleibt. Das ist jedoch nicht immer der Fall.

Scleral Expansion Bands

Die Anwendung eines *scleral expansion band* erklärt sich aus dem Akkommodations- und Presbyopie-Verständnis von Schachar (Abschnitt 4.4). Der sich im Alter verkleinernde Zwischenraum zwischen Linse und Ziliarmuskel soll dadurch wieder aufgeweitet werden, dass ein Implantat in die Sclera eingebracht wird. Hierbei wird die Sclera gedehnt und der gewonnene Platz beziehungsweise Abstand strafft die Zonulafasern [Sch 92]. Die Form des SEB ist dabei unterschiedlich. Schachar selbst bevorzugt vier einzelne 4 mm lange PMMA-Stücke, die jeweils um 90° gedreht in die Sclera implantiert werden. Erste Ergebnisse sprechen von einer Akkommodation von etwa 1,9 dpt bei einigen Patienten. Insbesondere innerhalb des ersten Jahres kann häufiger von einem Erfolg berichtet werden [Wir 03]. Die Objektivität dieser Messwerte wird zum Beispiel von Glasser angezweifelt [Gla 01].

Unabhängige Messungen von Mathews zeigten keine Beeinflussung der Akkommodation durch die SEB. Die subjektive Verbesserung führt er einzig auf die Erwartungshaltung zurück, nach diesem Eingriff tatsächlich wieder lesen zu können [Mat 99]. Nach Baikoff ist die Möglichkeit, mit diesem relativ kleinen Eingriff zumindest eine gewisse Zeit eine

Akkommodation zu erhalten, in jedem Fall eine interessante Lösung [Bai 04].

Einen ähnlichen Vorschlag, den sogenannten *Anneau Presbytie*, *Sulcus Ring* oder *Presby-Ring*, machen Lohmann et al. [Loh 03, Gan 03]. Dabei wird ein Kunststoffring so hinter die Iris und vor dem Ziliarmuskel platziert, dass die veränderten Kraftverhältnisse im Zonulaapparat die Akkommodationsfähigkeit erhöhen sollen. Ein Erfolg konnte bislang nur in Minipigs gezeigt werden.

Weitere Therapieansätze

Vinciguerra et al. berichteten von einer speziellen Bearbeitung der Cornea mittels PRK und konnten eine Akkommodation von drei Dioptrien erzeugen [Vin 98]. Einen sehr ähnlichen Vorschlag macht Telandro [Tel 04]. Verschiedene Gruppen haben vorgeschlagen, mittels refraktiver Chirurgie eine multifokale Hornhaut herzustellen. Ein entscheidender Nachteil ist die Tatsache, dass der aktuelle Pupillendurchmesser zur Effektivität der Behandlung beiträgt. Eine Zusammenfassung ist bei Ho und Azar [HoA 03] sowie Tsubota [Tsu 03] zu finden.

B Herstellung von Polyacrylamid

Polyacrylamidgele (PAA-Gele) werden in der Biochemie zur elektrophoretischen Auftrennung von Proteingemischen eingesetzt. PAA-Gele werden als Trägersubstanz verwendet, da sie sehr stabil und transparent sind. Der PAA-Gehalt kann spezifisch auf eine Anwendung angepasst werden, um so eine gewünschte Struktur bzw. Porengröße einzustellen. Diese Qualitäten machen PAA-Gele zur idealen Modellsubstanz für die Presbyopieuntersuchungen als „Linsenersatz“. In dieser Arbeit wurde die Wasserkonzentration entsprechend dem Wassergehalt der Augenlinse gewählt. Bei der Herstellung des Polymers sind einige Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, da das Monomer Acrylamid stark toxisch (Haut- und Nervengift) ist.

Polyacrylamid entsteht durch die Copolymerisation von Acrylamid und Methylenbisacrylamid (Bis). Acrylamid polymerisiert zu langen, linearen Ketten, die durch Brücken aus Bisacrylamid zu einem dreidimensionalen Maschenwerk vernetzt werden. Die Porengröße wird durch das Verhältnis von Acrylamid zu Bisacrylamid bestimmt.

Die Polymerisation ist ein exothermer Prozess und es gilt, je höher die PAA-Konzentration ist, desto stärker ist die Wärmeentwicklung. Für die gewünschte Modellsubstanz wird eine PAA-Konzentration von 20 % bis 35 % benötigt. Hier muss die Lösung gegebenenfalls vorgekühlt werden, da sonst bei diesen hohen PAA-Gehalten eine nicht homogene Polymerisation stattfindet. Dieser Effekt kann zu Verformungen und Schlierenbildung führen [Lot 98, Pat 94]. Falls zuviel Bisacrylamid verwendet wird, ist der Kunststoff spröde und bei einem zu geringem Anteil ist ein schmieriges Verhalten festzustellen. Das optimale Verhältnis von Acrylamid und Bisacrylamid lässt sich aus empirisch ermittelten Werten, wie in der Formel B.1 dargestellt, errechnen.

Für Gele mit einem Acrylamidgehalt zwischen 4 % und 40 %:

$$(B.1) \quad \text{Bisacrylamidgehalt}\% = \frac{1,3}{\text{Acrylamidgehalt}\%}$$

Der ermittelte Anteil kann um bis zu 50 % verringert werden. Die oben berechneten Angaben des Bisacrylamidgehaltes werden stets bezogen auf das gesamte Gelgewicht.

Die Polymerisation wird meist durch das starke Oxidationsmittel *Amoniumpersulfat* (APS) als Radikalbildner gestartet und durch Tetramethylethylendiamin (TEMED) katalysiert.

Tabelle B.1: Mischungsverhältnis der verwendeten Gelkonzentrationen

Gelkonzentration	15%	25%	30%
Acrylamid/Bisacrylamid (19:1)	3,75 ml	3,75 ml	3,75 ml
Wasser	6,15 ml	5,78 ml	4,70 ml
TEMED	5 μ l	5 μ l	5 μ l
APS 10%	1 ml	1 ml	1 ml

Zur Herstellung des Polyacrylamid wurden die in Tabelle B.1 angegebenen Mischungsverhältnisse verwendet. Es ist darauf zu achten, dass der Polymerisationskatalysator (APS) erst ganz zuletzt zugesetzt wird, da unmittelbar nach der Zugabe die Polymerisation einsetzt (ca. 60 sec). [Lot 98, Pat 94]

C Anfertigung der histologischen Schnitte

Nach einer Fixierung mit einer Formalin-Lösung (4 %) erfolgt die Anfertigung der histologischen Schnitte wie im Folgenden beschrieben im Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

Einbettung der Schweinelinsen

Bevor die Einbettung erfolgen kann, werden die halbierten Linsen in einen 0,1 *mmol/l* Cacodylatpuffer (pH 7,2) mit 3 % Saccharose über 20 Stunden gespült. Anschließend erfolgt eine achtstündige Entwässerung der Präparate in einer aufsteigenden Alkoholreihe.

Die Einbettung der Linsen erfolgt in Hydroxyethylmethacrylat (Technovit[®] 7100, Firma KULZER, Wehrheim) und wird gemäß den Empfehlungen des Herstellers durchgeführt. Nach der Entwässerung beginnt die Präinfiltration in einer Lösung, die zu gleichen Teilen aus 96 %igem Ethanol und Technovit[®] 7100 Basislösung besteht. Nach 16 Stunden wird die Präinfiltrationslösung gegen das Infiltrationsmedium ausgetauscht.

Zur Herstellung der Infiltrationslösung wird in je 100 *ml* Technovit[®] 7100 Basislösung 1 *g* Technovit[®] 7100 Härter I gelöst. Die Dauer der Infiltration beträgt 48 Stunden. Im Anschluss daran werden für die Polymerisation 30 *ml* einer Vorbereitungslösung, die in ihrer Zusammensetzung dem Infiltrationsmedium entspricht, mit 1,7 *ml* Technovit[®] 7100 Härter II gemischt. Mit dieser Lösung werden die Präparate dann einzeln in entsprechenden Plastikformen eingebettet. Um eine gleichmäßige Aushärtung zu erreichen, werden die Präparate zu Beginn bei 4° C für ca. drei Stunden aufbewahrt. Die weitere

Polymerisation erfolgt über 48 Stunden bei Raumtemperatur. Abschließend werden die Proben mit Technovit[®] 3040 aufgeblickt und die Plastikformen entfernt.

Mit Beginn der Entwässerung werden die Proben bis zum Polymerisieren des Kunststoffes in jeder neuen Lösung unter Verwendung einer Wasserstrahlpumpe etwa fünf Minuten bei maximal 200 *mbar* entgast [Döp 05].

Anfertigung der Schnitte

Mit einem Rotationsmikrotom Firma REICHERT-JUNG (Leica Microsystems, Nussloch, Deutschland) werden von den Blöcken 1 bis 3 μm dicke Schnitte hergestellt. Diese Schnitte werden in einem 45° *C* warmen Wasserbad unter Zusatz von Aceton gestreckt. Nach dem Aufziehen auf Objektträger trocknen die Präparate auf einer 50° *C* warmen Heizplatte. Nach der Trocknung werden die Schnitte bis zur Färbung bei 35° *C* im Brutschrank aufbewahrt.

Die Schnitte werden mit Toluidinblau gefärbt. Dazu müssen sie 15 *min* in 0,1 %iger wässriger Toluidinblau-Lösung bei 60° *C* gespült werden. Anschließend erfolgt eine Spülung in destilliertem Wasser solange, bis sich keine Farbwolken mehr lösen. Zur Differenzierung werden die Schnitte kurz in 70 % Alkohol getaucht und anschließend nochmals in destilliertem Wasser gespült. Die Schnitte werden auf der Heizplatte getrocknet und dann mit Corbitbalsam eingedeckt [Rom 88, Bur 89, Döp 05].

D Liste der Veröffentlichungen

T. RIPKEN, U. OBERHEIDE, M. FROMM, S. SCHUMACHER, G. GERTEN, H. LUBATSCHOWSKI

fs-Laser induced Elasticity Changes to improve Presbyopic Lens Accommodation,

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2007: under Review

S. SCHUMACHER, M. FROMM, R. LAKHARIA, M. SCHAEFER, U. OBERHEIDE, T. RIPKEN, P. BREITENFELD, G. GERTEN, W. ERTMER, H. LUBATSCHOWSKI

Fs-laser induced Flexibility Increase in the Crystalline Lens,

Proc. SPIE Ophthalmic Technologies XVII, Volume 6426: 64261C, 2007: im Druck

G. GERTEN, T. RIPKEN, P. BREITENFELD, O. KERMANI, H. LUBATSCHOWSKI, U. OBERHEIDE

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Presbyopiebehandlung mit Femtosekundenlasern,

Ophthalmologe. 2007 Jan; 104(1):40-6, 2007

T. RIPKEN, P. BREITENFELD, M. FROMM, U. OBERHEIDE, G. GERTEN, H. LUBATSCHOWSKI,

FEM Simulation of the Human Lens compared to Ex-vivo Porcine Lens Cutting Pattern: A possible Treatment of Presbyopia,

Proc. SPIE Ophthalmic Technologies XVI, Vol. 6138:278-288, 2006

R. R. KRUEGER, J. R. KUSZAK, H. LUBATSCHOWSKI, R. I. MYERS, T. RIPKEN, A. HEISTERKAMP

First safety study of femtosecond laser photodisruption in animal lenses: Tissue morphology and cataractogenesis

Journal of Cataract and Refractive Surgery, Vol 31: 2386-2393, 2005

T. RIPKEN, U. OBERHEIDE, C. ZILTZ, W. ERTMER, G. GERTEN, H. LUBATSCHOWSKI
Fs-laser induced elasticity changes to improve presbyopic lens accommodation

Proc. SPIE Ophthalmic Technologies XV, Vol. 5688, p. 278-287, 2005

P. BREITENFELD, T. RIPKEN, H. LUBATSCHOWSKI

Finite element method-simulation of the human lens during accommodation

Proc. SPIE Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions II, Vol. 5863,
p. 1-9, 2005

T. RIPKEN, U. OBERHEIDE, A. HEISTERKAMP, W. ERTMER, G. GERTEN, H. LUBATSCHOWSKI

Investigations for the correction of presbyopia by fs-laser-induced cuts

Proc. SPIE, Ophthalmic Technologies XIV, Vol. 5314, p. 27-35, 2004

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, U. OBERHEIDE, O. KERMANI, T. MAMOM, W. DROMMER, W. ERTMER, H. LUBATSCHOWSKI

Applications of Ultrafast Lasers in Ophthalmology

Proc. SPIE, Therapeutic Laser Applications, Vol. 5142, p. 146-153, 2003

T. RIPKEN, A. HEISTERKAMP, U. OBERHEIDE, R. R. KRUEGER, E. LUETKEFELS, W. DROMMER, W. ERTMER, H. LUBATSCHOWSKI

First in-vivo studies of presbyopia treatment with ultrashort Laserpulses

Proc. SPIE, Therapeutic Laser Applications, Vol. 5142, p. 137-145, 2003

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, T. MAMOM, W. DROMMER, H. WELLING, W. ERTMER, H. LUBATSCHOWSKI

Nonlinear Side-Effects of fs-Pulses Inside Corneal Tissue During Photodisruption

Appl. Phys. B, 74, 1-7, 2002

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, E. LÜTKEFELS, W. DROMMER, H. LUBATSCHOWSKI, H. WELLING, W. ERTMER

Optimierung der Laserparameter für die intrastromale Schnittführung mittels ultrakurzer Laserpulse

Ophthalmologe 2001 (7), 98: 623-628, 2001

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, H. LUBATSCHOWSKI, E. DROMMER, E. LÜTKEFELS, T. MAMOM, H. WELLING, W. ERTMER

Nonlinear Side Effects Inside Corneal Tissue after fs-Photodisruption

Proc. SPIE, Vol. 4433, 55-61, 2001

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, H. LUBATSCHOWSKI, W. DROMMER, E. LÜTKEFELS,
T. MAMOM, H. WELLING, W. ERTMER

Optimization of the Parameter for Intrastromal Refractive Surgery with Ultrashort Laser Pulses

Proc. SPIE, Vol. 4245, 246-255, 2001

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, E. LÜTKEFELS, W. DROMMER, H. LUBATSCHOWSKI,
H. WELLING, W. ERTMER

Intrastromal Cutting Effects in Rabbit Cornea Using Femtosecond Laser Pulses

Proc. SPIE, Vol. 4161, 52-60, 2000

A. HEISTERKAMP, G. MAATZ, T. RIPKEN, E. LÜTKEFELS, W. DROMMER, H. LU-
BATSCHOWSKI, H. WELLING, W. ERTMER

Intrastromal Refractive Surgery by Ultrashort Laser Pulses: Side Effects and Mechanisms

Proc. SPIE, Vol. 3908, 146-156, 2000

Anmerkung: Ein Teil der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurde aus Prioritätsgründen bereits vorveröffentlicht und ist in der Liste der Veröffentlichungen enthalten.

E Lebenslauf

Zur Person

Name: Tammo Ripken
Geburtsdatum: 16. März 1974
Geburtsort: Hannover
Eltern: Jürgen Ripken
Elke Ripken geb. Brückner
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet mit Stephanie Ripken geb. Claus
Kinder: 1 Sohn: Julian Simeon

Ausbildung und beruflicher Werdegang

Beruflicher Werdegang

seit 01/2006 Wissenschaftlicher Berater der SIE AG
seit 02/2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Laser Zentrum Hannover e.V.

Ausbildung

10/1995 bis 11/2000 Studium Physik-Diplom, Universität Hannover
1994 bis 1995 Zivildienst
1987 bis 1994 Gymnasium Humboldtschule Hannover
1985 bis 1987 Orientierungsstufe Martensplatz Hannover
1981 bis 1985 Grundschule Stammestraße Hannover

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit einen Beitrag geleistet haben.

Den maßgeblichen Anteil an fachlicher Betreuung und ständiger Motivation, sowie Versorgung mit neuen Herausforderungen, wiederkehrender Anregung und Diskussion, sowie das außergewöhnlich gute Klima innerhalb seiner Lasermedis hat Prof. Holger Lubatowski. Die gute Zusammenarbeit sieht man schon daran, dass er eines Tages mit den Grundlagen dieser Arbeit Millionen gewinnen oder in den Sand setzen wird.

Ein weiterer großer Dank gebührt Prof. Wolfgang Ertmer. Die Herausforderungen seiner Arbeitsgruppe, die Art, diese zu leiten und das produktive Klima zu erzeugen, sind einzigartig.

Prof. Uwe Morgner danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Für die beruhigend lockere Art als Prüfungsvorsitzender danke ich Prof. Manfred Kock herzlich.

Für die Arbeit von großer Bedeutung waren außerdem Silvia Schumacher, die mir nicht nur oft zur Hand gegangen ist, sondern die jetzt insbesondere die Aufgabe hat, alle Fragen zu beantworten, Peggy Menne, die bei den Mäandern in Kunststoff sehr viel geholfen hat, Ole Massow, für die Programmierung des Pic-A-Delay, Patrick Breitenfeld, der zwar „nur“ simuliert hat, aber immer auf der gleichen Presbyopie-Seite gezogen hat, und Dr. Georg Gerten, als Mann vom Fach, sowie besonders Cerstin Ziltz, die so viel Fleiß in ihre Arbeit gesteckt hat, dass wahrscheinlich niemand an ihre Ergebnisfülle je herankommen wird.

Hervorheben möchte ich hier Dr. Uwe Oberheide, der mit mir von Anfang an daran

geglaubt hat, dass man Presbyopie so behandeln kann und der immer für jede Diskussion, Unterstützung und Hilfestellung da war. Außerdem war Mr. Wolf auch sonst immer aufmerksam, mit Hilfe stets zur Stelle und teilt meine Leidenschaft für unnützes Wissen - ich weiß jetzt was Flotzmaul ist!

Für das gute Arbeitsklima sei der gesamten Gruppe der Lasermedis - aktueller und ehemaliger - gedankt. Nur durch sie wird aus Spaß Forschung und umgekehrt. Ein besseres Arbeitsklima ist kaum vorstellbar; vielleicht hab ich mir deswegen auch so genüsslich Zeit gelassen. Das sind über die Jahre so viele gewesen und geworden, dass ich nur eine Auswahl namentlich erwähnen möchte: Anja Schmalz, Fabian Will, Kristian Werelius, Michael Fromm, Sebastian Bartel und Thomas Block.

Hervorheben möchte ich daraus noch Holger Ernst, das Ernstl, wenn ich von jemandem was Strategisches lernen kann, dann von dir; Prof. Alex Heisterkamp, mit dem ich viel Zeit verbracht und von dem ich alles im Labor gelernt habe, ohne jemals einen Imbusschlüssel zu verschlucken; und Cord Arnold, wo derjenige ist, dessentwegen wir einfach das Bestenbüro sind, der mir aber auch jede theoretische Frage beantworten kann, meistens so, dass ich es nicht verstehe.

Danken muss ich auch dem SFB 599 und seinen Ablegern in der HNO-Klinik der MHH für die Finanzierung meiner Arbeit über etwa 2 Jahre.

Den Sekretariaten sowohl im Institut für Quantenoptik als auch im Laser Zentrum Hannover e.V. sei ausdrücklich für die ständig freundliche Erledigung aller möglichen und unmöglichen Anliegen gedankt. Dies sind vor allem Silvia Gerber, Gabi Armbrorst und Gunhild Faber.

Im LZH sei Meik Finke, Bernd Grosche, Thomas Bauche, Stephan Barcikowski und Reiner Gebauer stellvertretend für viele andere gedankt, die mir immer mal wieder geholfen haben, sowie Frau Komarow, Frau Ossowski und Matthias Bracht in der Verwaltung für viel Geduld und Erklärungen.

Dem Einsatz und der Leidenschaft von Thanongsak (Tui) Mamom, Carola Döpke und Ute Kaim, Patricia Bock, Ilka Imbschweiler und Andreas Beineke, sowie besonders Kerstin Rohn bei typisch unveterinären Wünschen eines Physikers sei besondere Beachtung geschenkt. Auch wenn ihre Arbeit und Hilfe in der Dissertation kaum sichtbar ist, haben

sie mir sehr geholfen und tolle Arbeit gemacht.

Christian Rathjen danke ich als Stellvertreter für den Auftrag und das Vertrauen in unser gemeinsames Projekt.

Außerdem sei den Menschen abseits des LZH gedankt, die mir mein ausgeglichenes Umfeld geschaffen haben: Sonja, Nils, Yvonne, Elke, Holger, Eva, Nathalie, Oliver, Yolanda, Kathrin, Vincent, Ariane, Gero, Martin, Micha, Timo, Janko, Marc, Toby, Sven und Holger gedankt.

Ich danke besonders Wolfhard, für alle Freundschaft, den Spaß, das Zuhören und die Hilfe beim Umschiffen anderer Klippen als die der Doktorarbeit.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Schwager, sowie meiner übrigen Familie insgesamt sei gedankt für den Rückhalt und Ansporn und meinen Eltern insbesondere für jegliche Unterstützung und die Ermutigung, das alles durchführen zu können.

Steffi, ohne dich und Julian - alles unmöglich!