

Entwicklung einer Ultrakurzpuls-Laserapplikationseinheit zur Behandlung der Altersweitsichtigkeit

Von der Fakultät Mathematik und Physik
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.
genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Phys. Silvia Schumacher
geboren am 28.04.1979 in Hannover

2009

Referent:	Prof. Dr. Holger Lubatschowski
Korreferent:	Prof. Dr. Wolfgang Ertmer
Tag der Promotion:	16.01.2009

Zusammenfassung

Die Altersweitsichtigkeit (Presbyopie) ist eine Einschränkung der Sehfähigkeit, von der nahezu alle Menschen beim Erreichen der fünften Lebensdekade betroffen sind. Ausgelöst durch das anhaltende Wachstum der Linsenfasern tritt eine Sklerosierung, einhergehend mit der Abnahme der Flexibilität des Linsengewebes ein. Dies beeinträchtigt zunächst die dynamische Anpassung von Fern- zur Nahsicht (Akkommodation) bis sie letztendlich ganz verloren geht. Die bisherige konventionelle Behandlungsmethode ist das Tragen einer Lesebrille für die Nahsicht. Zudem gibt es neuere operative Behandlungsansätze, die jedoch bisher keine echte dynamische Akkommodation ermöglichen.

Ein Ansatz zur Wiederherstellung der Flexibilität des Linsengewebes basiert auf der nichtlinearen Wechselwirkung von ultrakurzen Laserpulsen und Gewebe, der Photodisruption. Aufgrund der Nichtlinearität der Wechselwirkung ist es möglich, Mikroschnitte im Inneren der Linse zu erzeugen, ohne das Auge mechanisch zu öffnen. So können Gleitebenen generiert werden, die der Linse ihre verloren gegangene Flexibilität zurückgeben. Dieses als fs-Lentotomie bezeichnete Behandlungskonzept ermöglicht die Wiederherstellung der dynamischen Akkommodation.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die fs-Lentotomie als Behandlungsmethode für die Presbyopie sowie die Reaktion des Gewebes auf die Laserbestrahlung evaluiert. Im Experiment konnten verschiedene 3D-Strukturen zur Erzeugung von Gleitebenen erstmalig erfolgreich in humane Spenderlinsen unterschiedlichen Alters appliziert werden. Als direkte Folge der fs-Lentotomie wurde eine Zunahme der anterioren-posterioren Linsendicke von durchschnittlich etwa 100 μm bei gleichzeitiger Abnahme des äquatorialen Durchmessers beobachtet. Dies wird einer erhöhten Flexibilität zugeschrieben, so dass die Rückstellkraft der Linsenkapsel das Linsengewebe nun wieder stärker verformen kann. Die dynamische Bestimmung der Flexibilität mittels des Fisher-Spinning-Tests zeigte eine durchschnittliche Steigerung der Flexibilität von 16 % in humanen Spenderlinsen. Dabei ist eine Kontrolle der Positionierung der Gleitebenen für eine sichere und erfolgreiche Operation extrem wichtig. Unterstützt wurden die Experimente durch Berechnungen zur Biomechanik bei der Akkommodation unter Verwendung der Finite-Elemente-Methode. Hierbei wurde insbesondere der Einfluss der Form des applizierten Schnittmusters auf die Flexibilitätssteigerung untersucht und eine Abhängigkeit der Flexibilitätssteigerung in Bezug auf die applizierten Schnittmuster festgestellt.

Die eigens entwickelte Operationsanlage für die fs-Lentotomie, die erstmalig eine tiefenaufgelöste Bildgebung basierend auf der Optischen Kohärenztomografie (OCT) zur Positions- und Bearbeitungskontrolle mit einem fs-Laser koppelt, ermöglicht die Durchführung einer Tierstudie. Die Anlage ist kompakt, mobil und kann im klinischen Umfeld in Betrieb genommen werden. Sie besitzt einen für den Patienten angepassten Laserapplikator, der eine präzise Schnittführung bei einer Pulswiederholrate von 100 kHz ermöglicht. Die somit erreichte Operationsdauer von unter 25 s ist für einen Patienten akzeptabel. Die OCT-Bildgebung garantiert eine tiefenaufgelöste, sicherheitsrelevante Positionskontrolle zum Erzeugen exakt platzierter Gleitebenen innerhalb der Linse. Zudem bietet die OCT die Möglichkeit, die Güte der erzeugten Mikroschnitte direkt zu betrachten.

Unter Verwendung der fertigen Operationsanlage konnte erstmals gezeigt werden, dass die *in vivo* applizierten fs-Laserschnitte innerhalb der Kaninchenlinse über einen Zeitraum von 6 Monaten keine wachsenden Eintrübungen (Katarakt) des umgebenden Gewebes verursachen. Jedoch lassen sich die Schnitte sowohl durch Scheimpflugaufnahmen als auch durch histopathologische Untersuchungen noch nachweisen. Die Befunde sind dabei rückläufig. Die Untersuchung zur thermischen Belastung der Netzhaut der Kaninchen während der fs-Lentotomie zeigte keine Auffälligkeiten. Da die Belastung beim Menschen aufgrund seiner unterschiedlichen Geometrie des Auges geringer ist, ist auch hier von einem negativen Befund auszugehen.

Die gewonnenen Erkenntnisse zeigen, dass durch die fs-Lentotomie in den *ex vivo* Experimenten die altersbedingt verloren gegangene Flexibilität der Linse wieder hergestellt werden konnte und somit die Voraussetzung zum Wiedererlangen der echten dynamischen Akkommodation gegeben ist. Ebenfalls konnten über den Zeitraum von 6 Monaten keine Auffälligkeiten in der Wundheilungsreaktion festgestellt werden, so dass die fs-Lentotomie nach den in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnissen das Potenzial besitzt, ein geeignetes Verfahren zur Behandlung der Altersweitsichtigkeit zu sein.

Schlagworte: Presbyopie, fs-Lentotomie, Femtosekundenlaser, Photodisruption, Akkommodationsrestoration

Abstract

Presbyopia is the age-related loss of the accommodation of the lens of the eye which affects every person in the fifth decade of life. When presbyopia occurs, continuous growth of the lens fibers results in sclerosis of the lens tissue which is accompanied by a decrease in flexibility. Initially, this impairs the dynamic adaptation from far- to short-sightedness, until ultimately it fails completely. Currently, the conventional approach to compensate for the loss of accommodation is the use of reading glasses for short-sightedness. Although new surgical treatment methods have been developed, so far none of them allow a dynamic accommodation.

An alternative approach is the restoration of the flexibility of the lens using a procedure based on the non-linear interaction of ultrafast laser pulses and tissue. The non-linearity of the photodisruption effect can be used to create micro-incisions inside the lens without opening the eye globe. These defined gliding planes thereby restore the lost flexibility. This treatment method, known as fs-lentotomy, enables regeneration of real dynamic accommodation.

In this thesis, the fs-lentotomy treatment technique as well as the effect of laser irradiation on the tissue was evaluated. For the first time, various 3-D structures for gliding planes were successfully generated in experiments with human donor lenses of different ages. An average increase in anterior-posterior lens thickness of 100 μm accompanied by a decrease of equatorial lens diameter was observed as a direct consequence of fs-lentotomy. This is attributed to increased flexibility, as the force of the capsule bag deforms the lens tissue to a higher degree. Using the Fisher's spinning test, a 16 % average flexibility increase was ascertained in human donor lenses. The control of the position of the gliding planes was found to be extremely important for safe and successful surgery. In addition to the experiments, calculations of the biomechanics during accommodation were carried out using the finite element method. This indicated that the achievable increase in flexibility of the lens depends on the applied cutting pattern.

A new surgical instrument for fs-lentotomy combining cross-sectional imaging capabilities based on OCT-imaging with a fs-laser system was developed as part of this thesis. By providing control of the lens position and the processing window, it meets the requirements for animal study. The instrument developed is compact, mobile, and can be operated in a clinical environment. It consists of a laser applicator for the patient, which makes precise incisions at a pulse repetition rate of 100 kHz. This can be used to perform surgical intervention in less than 25 seconds, which is an acceptable time for patients. The OCT cross-sectional imaging provides the relevant precision safety for the creation of exactly placed gliding planes in the lens tissue. Furthermore, OCT imaging allows direct observation of the quality of the micro-incision.

Experiments with the newly developed surgical instrument showed that laser incisions inside a rabbit eye lens caused no growing opacification (cataract) over a six month follow-up period. However, the incisions were still detectable using Scheimpflug imaging and histopathological techniques, although the visibility of the incisions was declining. No distinctive features were observed upon evaluating thermal exposure of the rabbit retina during fs-lentotomy. It is expected that no damage will occur in the human retina, as exposure of the human retina is lower than exposure of the rabbit retina, due to the larger human eye bulb.

The scientific findings of this work showed that fs-lentotomy can recover the flexibility of *ex vivo* human donor lenses. Consequently, the requirements for regaining a dynamic accommodation exist. Furthermore, no side effects were observed during the wound healing process and during a six months follow-up period. Based on the findings obtained in the scope of this thesis, it can be concluded that fs-lentotomy has the potential to become a well suited procedure for the treatment of presbyopia.

Keywords: Presbyopia, fs-lentotomy, femtosecond laser, photodisruption, restoration of accommodation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Laserbehandlungen in der Ophthalmologie	2
1.2	Altersweitsichtigkeitsbehandlung mit dem fs-Laser	4
2	Wechselwirkung ultrakurzer Laserpulse mit transparentem Gewebe	7
2.1	Nichtlineare Propagation von ultrakurzen Pulsen in transparenten Medien	7
2.2	Wechselwirkung zwischen Laserlicht und Gewebe	9
2.2.1	Thermische Wechselwirkung	11
2.2.2	Photodisruption	12
2.3	Ultrakurze Laserpulse als medizinisches Werkzeug	14
2.3.1	Wechselwirkung von ultrakurzen Laserpulsen	16
3	Einführung in die Möglichkeiten der Presbyopiebehandlung	21
3.1	Die Anatomie des menschlichen Auges	21
3.1.1	Die Augenlinse	23
3.1.2	Der Halteapparat der Augenlinse	24
3.2	Akkommodation	25
3.3	Presbyopie	29
3.3.1	Altersbedingte Veränderungen des Akkommodationsapparates	29
3.3.2	Hypothesen zur Ursache der Presbyopie	33
3.3.3	Behandlungskonzepte zur Presbyopie	35
3.4	Presbyopiebehandlung mittels nah-infraroter Laserpulse	38
3.4.1	fs-Lentotomie	38
4	Presbyopiebehandlung mittels fs-Laser	41
4.1	Experimente zur Flexibilitätssteigerung	41
4.1.1	Lasersystem und Applikationseinheit	41
4.1.2	fs-Lentotomie Behandlung	43
4.1.3	Ablauf der Flexibilitätsmessung	45
4.1.4	Ergebnisse der Flexibilitätsuntersuchung	48
4.2	Finite-Elemente-Simulation zur Akkommodation	57
4.2.1	Modellierung der Augenlinse	57
4.2.2	Einfluss des Elastizitätsmoduls	60
4.2.3	Implementierung der Schnittmuster	63

4.3	Fazit der Flexibilitätsstudie	66
5	Entwicklung einer Operationsanlage zur Presbyopiebehandlung	69
5.1	Anforderungen an die mobile Lasereinheit	69
5.2	Technische Umsetzung der Anforderungen	71
5.2.1	Lasersystem	72
5.2.2	Optischer Aufbau	74
5.2.3	Laserpulsapplikator	75
5.3	Charakterisierung der Operationsanlage	80
5.3.1	Ansteuerung der 2D-Ablenkeinheit	80
5.3.2	Optimierung der Schnittqualität	82
5.4	fs-Lentotomie-Schnitte in Schweinelinsen	87
5.4.1	Schnittoptimierung im Linsengewebe	88
5.4.2	Flexibilitätsuntersuchung	91
5.5	Bewertung der neuen Operationsanlage	93
6	Wundheilungsstudie zur Presbyopiebehandlung	95
6.1	Methodik der Studie	95
6.2	Wundheilung und Kataraktentwicklung	96
6.2.1	Histopathologische Untersuchung	97
6.3	Netzhautbelastung	102
6.3.1	Abschätzung der thermischen Belastung des Augenhintergrundes	102
6.3.2	Histopathologische Untersuchung der Netzhaut	105
6.4	Bewertung der Ergebnisse der Tierstudie	107
7	Diskussion und Ausblick	109
	Literaturverzeichnis	117
	Anhang	136
A	Linsenmodell nach Burd	137
B	Anfertigung der histologischen Schnitte	139
C	Liste der Veröffentlichungen	141
D	Lebenslauf	143
	Danksagung	145

1 Einleitung

Die durchschnittliche Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern wächst vor allem durch ausreichende, ausgewogene Ernährung und den beständigen medizinischen Fortschritt konstant an. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts besaß ein 60-Jähriger noch eine weitere Lebenserwartung von 13 Jahren. Inzwischen werden die heute 60-Jährigen im Durchschnitt ein Alter von 85 Jahren erreichen [Bun08]. Ein Blick auf die Alterspyramide (siehe Abbildung 1.1) zeigt, dass die bevölkerungsstarken Jahrgänge gerade das Alter zwischen 40 und 50 erreicht haben und somit in den nächsten Jahren die ältere Generation das Gros der Bevölkerung stellen wird [StB08]. Neben den sozialpolitischen Herausforderungen für die Gesellschaft ergibt sich daraus die Notwendigkeit die Leistungsfähigkeit der älteren Menschen zu erhalten, d.h. die im Alter auftretenden körperlichen Einschränkungen und Krankheiten intensiver zu behandeln, um deren Lebensqualität zu sichern.

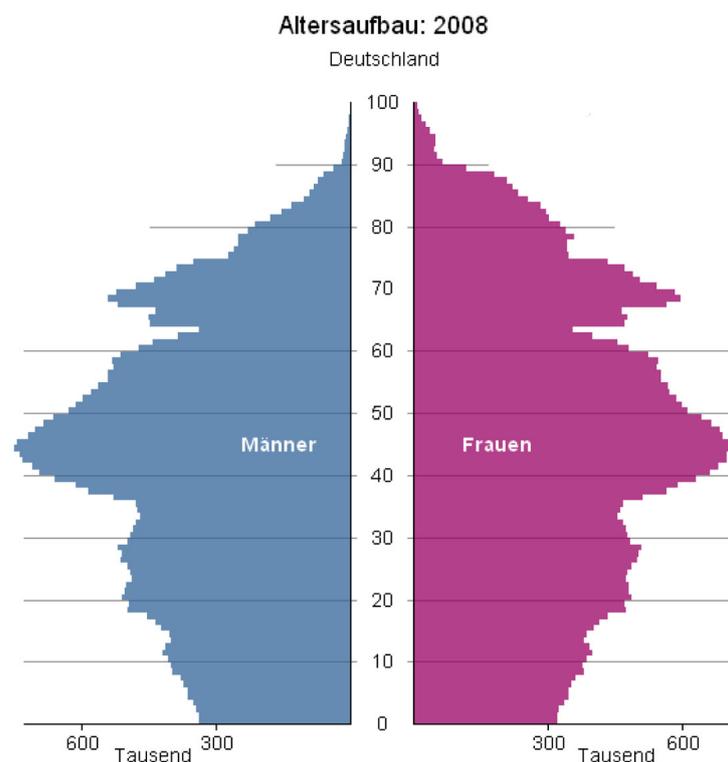


ABBILDUNG 1.1: Alterspyramide der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahre 2008 [StB08].

Eine altersbedingte Einschränkung ist der Verlust der Nahsicht und des Akkommodationsvermögens, die sogenannte Presbyopie, die sich bei fast allen Menschen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr bemerkbar macht. Zurückzuführen ist dieser Verlust auf das natürliche lebenslange Wachs-

tum der menschlichen Linse, das zu einer Verhärtung des Linsengewebes führt. Das Benutzen einer Lesebrille stellt die bisherige konventionelle Behandlungsmethode dar. Jedoch steigt die Nachfrage nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten, da einerseits das ständige Wechseln der Brille als lästig empfunden wird und andererseits das Tragen der als eindeutiges Zeichen des Alterns angesehenen Lesebrille dem gesellschaftlichen Trend, immer jung, flexibel und dynamisch zu wirken, entgegen steht. So erlebt die Suche nach einer Behandlungsmethode zur dauerhaften Beseitigung der Altersweitsichtigkeit einen enormen Aufschwung. Erste Therapiemöglichkeiten, die die Lesebrille ersetzen, werden im klinischen Alltag angeboten. So versprechen die Monovision, das Einsetzen von akkommodierenden Intraokularlinsen, ein durch ein Inlay erhöhter Tiefenschärfebereich oder auch das Behandlungskonzept der „Scleral Expansions Bands“ eine Wiederherstellung der Nahsicht [Scr92, Auf01, Aza03, Bai04c, Küc04, Acu08]. Jedoch ermöglicht bisher keines dieser Verfahren eine echte Wiederherstellung der Fähigkeit zur dynamischen Änderung von Fern- zur Nahsicht (Akkommodation).

Durch die fortschreitende Entwicklung in der Lasertechnologie vergrößert sich ihr Anwendungsfeld in der Augenheilkunde zunehmend. Es wird daher im Rahmen dieser Arbeit ein laserassistierter Behandlungsansatz, der eine dynamische Änderung der Brechkraft der Linse ermöglicht, eruiert.

1.1 Laserbehandlungen in der Ophthalmologie

Die therapeutische Wirkung von fokussiertem Licht ist schon vor der Entwicklung des Lasers 1960 durch Maiman [Mai60] in der Augenheilkunde (Ophthalmologie) zur Behandlung der Makuladegeneration (Netzhautablösung) verwendet worden [Mey49]. Durch die Erfindung des Lasers wurde jedoch relativ schnell dessen Potenzial als Lichtquelle erkannt und eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten an der Netzhaut [Laa77, Mac78, Höv80, Sva89], der Linse [Aro80], der Iris [Pol76, Ste85], der Lederhaut [Mar84] und der Hornhaut [Loe87, Tro83, Mal86, Pal90, Kur98, Juh99, Lub00] entstanden.

Erste Anwendung eines Kurzpulslasers (ns), dessen Wechselwirkungsmechanismen mit Gewebe auf dem nichtlinearen Effekt der Photodisruption beruht, ist die Nachstar-Behandlung (*Laserkapsulotomie*) [Aro80]. Nach einer Katarakt-Operation (Grauer Star) kann an der erhalten gebliebenen hinteren Linsenkapsel eine erneute Eintrübung durch Zellbewuchs auftreten [Psc07]. In diesem Fall wird durch mehrere aneinander gereihete Laserpulse ein Schnitt in den verbliebenen Kapselsack eingebracht. Dieser öffnet sich sofort und der Patient kann instantan wieder ungestört sehen [Aro80].

Das Schneiden des sonst transparenten und nicht absorbierenden Kapselsacks ist nur durch die scharfe Fokussierung der Nanosekundenlaserpulse möglich. Dabei werden Leistungsdichten von über $10^{12} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ erreicht, die einen nichtlinearen Absorptionsmechanismus auslösen, der zur vollständigen Ionisierung (Plasmabildung) des Gewebes im Fokusbereich führt. Dieser als optischer Durchbruch bezeichnete Effekt kann in jedem transparenten Material (Glas, Kunststoff) [Du94, Tie99, Scf01, Sud01, Fan02b, Gat06, Rei06, Gig07] oder Gewebe (Hornhaut, Linse) [Du94, Ken97, Vog97, Noa99,

Lub00, Hei01, Fan02a, Gig07, Rip08b] hervorgerufen werden. Durch die räumliche Führung des Fokuspunktes kann jede dreidimensionale Schnittstruktur erzielt werden. Weitere ophthalmologische Anwendungen nutzen seither diese nichtlineare Schneidwirkung.

Ein seit Anfang der 1990er Jahre praktizierter operativer Eingriff am Auge und weltweit eine der am häufigsten durchgeführten Operationen ist die LASIK (*Laser in situ keratomileusis*) zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten (*Hyperopie* und *Myopie*). Die Korrektur der Brechkraft des Auges erfolgt über eine Aufsteilung oder Abflachung der Hornhaut. Der Abtrag des Gewebes wird im Inneren des Hornhautstromas durchgeführt. Hierzu wird zunächst mit einem oszillierenden Messer (Mikrokeratom) ein sogenannter Flap in das Hornhautgewebe geschnitten (siehe Abbildung 1.2a). Nach Aufklappen des Flaps erfolgt ein auf dem Photoablationseffekt basierender Abtrag des Hornhautstromas, so dass die Brechkraft des Auges an die Augenlänge angepasst wird (Abbildung 1.2b). Abschließend wird der Flap wieder über die behandelte Fläche gelegt. Ein Vernähen der Wundflächen ist nicht nötig, da der Flap sich allein durch die vorhandenen Adhäsionskräfte schließt (Abbildung 1.2c). Das Tragen einer Brille ist nach der LASIK überflüssig geworden.

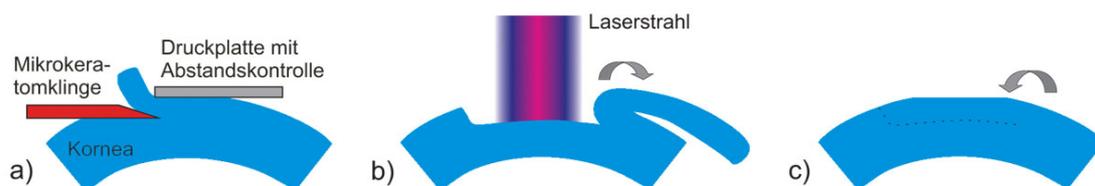


ABBILDUNG 1.2: Prinzip des LASIK-Verfahrens. a) Schneiden des Flaps mit einem Mikrokeratom, b) Remodellierung des Stromagewebes durch den Abtrag mittels eines Excimer-Lasers, c) Verschließen der Wundfläche durch das Zurückklappen des Flaps.

Seit 2001 wird das Mikrokeratom sukzessiv durch eine laserassistierte Schnittführung ersetzt [Rat03, Kez04, Bin06]. Der Schnitt des Flaps wird mittels fokussierter Laserpulse im Inneren des Stromas durch den Photodisruptionseffekt realisiert [Juh99, Lub00]. Im Gegensatz zur Nachstaroperation wird bei der sogenannten fs-LASIK ein Femtosekundenlaser verwendet, da aufgrund der kürzeren Laserpulslänge eine geringere Pulsenergie für die Photodisruption benötigt wird (siehe Abschnitt 2.2). Dies bietet gegenüber dem Nanosekundenlaser den Vorteil, dass durch die geringere eingebrachte Energie eine höhere Präzision des Schnitts erreicht wird, da die mechanischen Begleiterscheinungen stark verringert werden können [Vog98, Hei02, Vog05]. Durch den Einsatz des Femtosekundenlasers konnten die Komplikationen der LASIK, die hauptsächlich durch den Schnitt des Mikrokeratoms bedingt waren, minimiert werden [Kno99, Kez04].

Der Femtosekundenlaser bietet die Möglichkeit, auf den Abtrag des Stromagewebes durch den Excimer-Laser zu verzichten. Bei der sogenannten full-fs-LASIK, die Juhasz bereits 1998 vorgeschlagen hat, wird mittels des Femtosekundenlasers innerhalb des Stromas das vormals abzutragende Volumen ausgeschnitten [Juh99, Lub00, Sek08]. Es entsteht ein Lentikel, welches nach dem Öffnen des Flaps aus dem Stroma entnommen wird (siehe Abbildung 1.3).

Heute gibt es weltweit vier Firmen, die Lasersysteme zum Schneiden des Flaps bei der LASIK anbieten [Adv08, Zie08, Per08, Zei08, Lub08]. Eines dieser Geräte eignet sich ebenfalls für die full-fs-LASIK [Zei08, Sek08]. Allein in den USA und Europa werden pro Jahr mehr als 2 Millionen LASIK-Operationen durchgeführt [Ver08]. Dies zeigt, welches Potenzial ein Verfahren besitzt, mit dem auf eine Sehhilfe wie die Brille verzichtet werden kann.

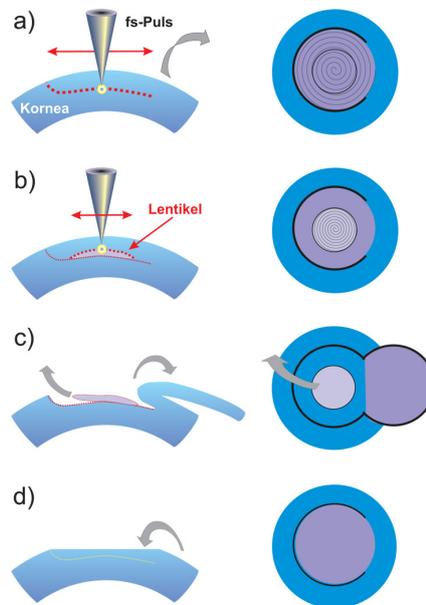


ABBILDUNG 1.3: Prinzip der full-fs-LASIK, a) Schneiden des Flaps, b) Schneiden des Lentikels, c) Öffnen des Flaps und Entnahme des Lentikels, d) Verschließen des Flaps [Lub00].

1.2 Altersweitsichtigkeitsbehandlung mit dem fs-Laser

Die aktive Diskussion über das Potenzial der fs-LASIK führte bereits 1998 zu der Behandlungsidee der Presbyopie mittels fs-Laserpulsen. Myers und Krueger erkannten als erste, dass eine Bearbeitung der Augenlinse durch fs-Laserpulse prinzipiell möglich ist [Mye98]. Durch die Strukturierung der Linse soll diese ihre verloren gegangene Flexibilität zurückgewinnen. Basierend auf dieser Idee, konnten sie in ersten Untersuchungen an 10 humanen Spenderaugen einen Flexibilitätsgewinn durch die Behandlung nachweisen [Kru01]. Allerdings verwendeten sie für ihre Untersuchung einen Nanosekundenlaser. Dies führte zu relativ großen mechanischen Nebenwirkungen. Weitere Experimente mit einem Femtosekundenlaser an Schweinelinsen, die am Laser Zentrum Hannover e.V. (LZH) innerhalb einer Vorstudie durchgeführt wurden, erzielten vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Präzision, der Schnittqualität und der möglichen Flexibilitätssteigerung [Rip07].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Aufbau einer fs-Laser-basierten Operationsanlage, die es ermöglicht, *in vivo* präzise Mikroschnitte innerhalb der Linse zu applizieren, um dadurch einen Flexibilitätsgewinn der Linse zu erzielen. Eine *in vivo* Behandlung setzt dabei zunächst voraus, dass die Operationsanlage kompakt und mobil ist und außerhalb eines Laserlabors ohne besondere kli-

matische Bedingungen oder elektrische Anschlüsse betrieben werden kann. Erschwerend gegenüber der Anwendung der fs-Laserpulse an der Hornhaut (fs-LASIK), bei der die Laserpulse in einer maximalen Tiefe von 200 μm appliziert werden, ist, dass das zu bearbeitende Linsengewebe bis zu 9 mm innerhalb des Auges liegt. Zudem variiert die Position und Lage der Linse bei jedem Patienten. Somit besteht der Bedarf, vor dem Einbringen der Mikroschnitte eine genaue Vermessung des Vorderabschnitts des Auges durchzuführen, um die Position der Schnitte individuell anzupassen. Damit wird sichergestellt, dass beispielsweise die Linsenkapsel nicht beschädigt wird. Um ein tiefen aufgelöstes Schnittbild des Vorderabschnitts des Auges zu erhalten, bietet sich das Verfahren der Optischen Kohärenztomographie (OCT) an [Dre01]. Die Kopplung von OCT-Bildgebung und fs-Lasersystem würde erstmals eine kontrollierte Schnittführung („Sehendes Skalpell“) ermöglichen.

Eine weitere wichtige Voraussetzung für eine spätere Anwendung der Lasertherapie ist, dass durch das Applizieren der Mikroschnitte durch die fs-Pulse keine unerwünschten Begleiterscheinungen auftreten. Dies soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit am Tiermodell (Kaninchen) untersucht werden. Des Weiteren soll innerhalb dieser Arbeit an humanen Spenderlinsen ein statistisch abgesicherter Beweis dafür erbracht werden, dass durch eine fs-Laser-Behandlung eine Flexibilitätssteigerung des Linsengewebes erreicht wird. Unterstützend zu den Experimenten wird der Akkommodationsprozess der Linse mit der Finite-Elemente-Methode simuliert. Ziel ist es hierbei, den Einfluss der Schnittmuster innerhalb der Linse zu eruieren.

Im Speziellen wird in Kapitel 2 zunächst auf die Besonderheiten der Propagation der fs-Laserpulse und der Wechselwirkung mit Materie eingegangen.

Kapitel 3 vermittelt den aktuellen Stand der Forschung zum Akkommodationsprozess und den auftretenden altersbedingten Veränderungen, die letztendlich zur Presbyopie führen. Mögliche Ursachen und Behandlungsideen zur Altersweitsichtigkeit werden diskutiert und das in dieser Arbeit weiterentwickelte Behandlungskonzept der Presbyopie vorgestellt.

In Kapitel 4 werden die Ergebnisse zur Flexibilitätsänderung von laserbehandelten humanen Augenlinsen sowie eine theoretische Simulation der Akkommodation von unbehandelten und behandelten Linsen mittels der Finite-Elemente-Methode vorgestellt.

Das in dieser Arbeit entwickelte mobile Labormuster und dessen Charakterisierung werden in Kapitel 5 dargestellt. Die Schnittalgorithmenoptimierung, die technische Ausführung sowie die Integration der optischen Kohärenztomographie zur „online“-Kontrolle werden erläutert und diskutiert.

Die Ergebnisse der Wundheilungsstudie am Kaninchen-Modell, die mit der mobilen Lasereinheit durchgeführt wurde, werden in Kapitel 6 präsentiert.

Abschließend erfolgt in Kapitel 7 eine Diskussion der in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse. Zudem wird ein Ausblick auf die zukünftige Entwicklung des Behandlungskonzeptes der fs-Lentotomie gegeben.

2 Wechselwirkung ultrakurzer Laserpulse mit transparentem Gewebe

Die Propagation von ultrakurzen Laserpulsen sowie die Wechselwirkung mit Materie wird aufgrund der vorliegenden hohen Spitzenintensität durch nichtlineare Prozesse dominiert. So ermöglicht erst das Auftreten nichtlinearer Absorption die Bearbeitung von normalerweise für das Laserlicht transparenten Materials, wie beispielsweise das der Augenlinse. Ein weiterer Effekt der hohen Spitzenintensität ist ein nichtlineares Verhalten des Brechungsindex, der durch die hohe Intensität des Laserpulses eine Modulation erfährt. Diese Modulation bewirkt Begleiterscheinungen bei der Pulspropagation wie die Selbstfokussierung, die Selbstphasenmodulation und die Gruppengeschwindigkeitsdispersion. Das folgende Kapitel befasst sich daher mit den Besonderheiten der Erzeugung von ultrakurzen Pulsen, deren Propagation und der nichtlinearen Wechselwirkung mit Gewebe. Abschließend werden verschiedene Anwendungsregime der ultrakurzen Pulse, gegeben durch die unterschiedliche Pulsfrequenz der verwendeten Lasersysteme, erläutert.

2.1 Nichtlineare Propagation von ultrakurzen Pulsen in transparenten Medien

Laserpulse mit einer Pulsdauer im Piko- (ps) oder Femtosekunden- (fs) Bereich können nicht mehr durch die klassische Güteschaltung (Q-Switch) des Resonators erreicht werden [Sie86]. Ihre Erzeugung basiert auf dem Verfahren der Modenkopplung, bei dem alle axialen Moden im Verstärkungsprofil des Lasermaterials so moduliert werden, dass sie in fester Phasenbeziehung im Resonator oszillieren. Die Superposition ihrer elektrischen Felder führt zu definierten Intensitätsspitzen umgeben von einer vollständigen Auslöschung der Feldamplitude. Die kurzen Maxima sind zeitlich durch die Resonatorumlaufzeit $\tau_p = \frac{2L}{c}$ getrennt. Dies kann als ein einzelner kurzer im Resonator umlaufender Laserpuls angesehen werden, dessen Pulsdauer $\Delta\tau_p \approx \frac{1}{\Delta\nu}$ beträgt, wobei $\Delta\nu$ die Breite des Verstärkungsprofils des aktiven Lasermediums ist. Ultrakurze Laserpulse besitzen dementsprechend ein breites Spektrum und hohe Spitzenintensitäten [Sie86, Kne95, Die06].

Selbstfokussierung

Bedingt durch die auftretenden hohen elektrischen Feldstärken bzw. Intensitäten der ultrakurzen Laserpulse wird beim Durchqueren eines Mediums der Kerr-Effekt induziert. Dieser ergibt sich aus der 3. Ordnung der Entwicklung der Polarisation nach der Suszeptibilität χ , die aufgrund der hohen

Intensität nicht mehr vernachlässigt werden darf. Als Konsequenz der Berücksichtigung des Terms der 3. Ordnung muss der lineare Brechungsindex $n_0 = \sqrt{1 + \chi^{(1)}}$ durch einen intensitätsabhängigen Brechungsindex $n(I)$ ersetzt werden [Mab75]:

$$n(I) = n_0 + n_2 I \quad (2.1)$$

n_2 ist dabei gewöhnlich positiv [Dul95] und liegt für fast alle Flüssigkeiten und Festkörper in der gleichen Größenordnung von $n_2 \simeq 10^{-16} \frac{\text{cm}^2}{\text{W}}$. Für Gewebe, das in diesem Zusammenhang nahezu als Wasser betrachtet werden kann, entspricht n_2 etwa $1,8 \cdot 10^{-16} \frac{\text{cm}^2}{\text{W}}$ [Nib93].

Als Folge des intensitätsabhängigen Brechungsindex tritt ein Selbstfokussierungseffekt ein. Ein intensiver Laserpuls mit einer räumlichen Intensitätsverteilung induziert eine räumlich modulierte Brechungsindexverteilung. Im Falle eines Gauß'schen Strahlprofils ist die optische Dichte in der Strahlmitte am höchsten, so dass der Puls analog zu einer gradientenförmigen Optik entgegen der Divergenz zur Strahlmitte fokussiert wird (siehe Abbildung 2.1) [Sie86, Kne95, Die06]. Die Pulsenergie, bei der sich Divergenz und Selbstfokussierung aufheben, wird kritische Energie P_{krit} genannt; ein Überschreiten führt unausweichlich zu einem Strahlkollaps, der für die Applikation der fs-Pulse vermieden werden muss.

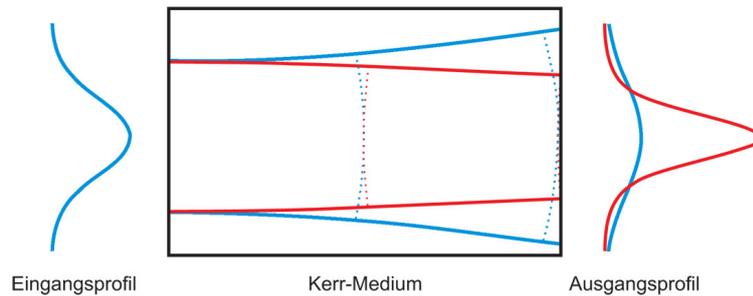


ABBILDUNG 2.1: Der intensitätsabhängige Brechungsindex $n(I)$ bewirkt für einen intensiven Laserpuls eine Selbstfokussierung (rot). Bei geringer Leistung ist die Ausbreitung im Kerr-Medium linear (blau).

Selbstphasenmodulation

Der nichtlineare Brechungsindex wird nicht nur durch die räumliche, sondern auch durch die zeitliche Intensitätsverteilung des Laserpulses moduliert. So steigt die optische Dichte in der ersten Hälfte des Pulses an und sinkt an der hinteren Flanke wieder ab. Dies führt dazu, dass die vordere Phasenfront des Laserpulses verzögert wird und die Wellenlängen eine Rotverschiebung erfahren. Analog findet an der hinteren Pulsflanke eine Blauverschiebung der Wellenlängen statt. Dieser Effekt wird als Selbstphasenmodulation (SPM) bezeichnet, die dem Puls einen sogenannten „Chirp“ aufzwingt. Dies führt zu einer spektralen Verbreiterung des Laserpulses, während das zeitliche Profil erhalten bleibt [Sie86, Kne95].

Gruppengeschwindigkeitsdispersion

Neben den durch die Spitzenintensität verursachten Effekten der Selbstfokussierung und der SPM führt die große spektrale Breite der ultrakurzen Pulse beim Durchlaufen eines normal dispersiven Mediums ($\frac{dn^2}{d\lambda^2} > 0$) zu einer zeitlichen Pulsverbreiterung, ausgelöst durch die Gruppengeschwindigkeitsdispersion. Die roten Frequenzen laufen schneller als die Pulsmitte, die blauen werden verzögert. Im Gegensatz zur SPM führt dies jedoch zu einem räumlichen Auseinanderlaufen des Pulses. Somit wird der Puls zeitlich länger [Sie86, Die06]. Ein 100 fs Puls im nahinfraroten Bereich wird beim Durchlaufen eines herkömmlichen optischen Materials von 1 cm Länge etwa um den Faktor $\sqrt{2}$ zeitlich gestreckt. Somit sollten bei Applikationen von ultrakurzen Pulsen die Durchgänge durch optisch dichtes Material möglichst minimiert werden, um einer Verbreiterung des Pulses vorzubeugen. Andererseits kann durch das Aufbringen eines künstlichen „pre-chirps“ die Anwendung soweit optimiert werden, dass die kürzeste Pulsdauer in der Applikationszone vorliegt.

2.2 Wechselwirkung zwischen Laserlicht und Gewebe

Die Wechselwirkungsmechanismen von Laserlicht und biologischem Gewebe sind sehr vielfältig und werden sowohl durch die Gewebeeigenschaften als auch durch die Laserparameter bestimmt. Reflektions- und Transmissionsgrad sowie der Absorptions- und Streukoeffizient beeinflussen die Lichtverteilung im Gewebe [Nie04]. So setzt eine Bearbeitung der Linse innerhalb des Auges voraus, dass das Laserlicht ohne nennenswerte Verluste den Interaktionspunkt in etwa 1 cm Tiefe innerhalb des Gewebes erreicht. Abbildung 2.2 zeigt den Absorptionskoeffizienten μ_a in Abhängigkeit

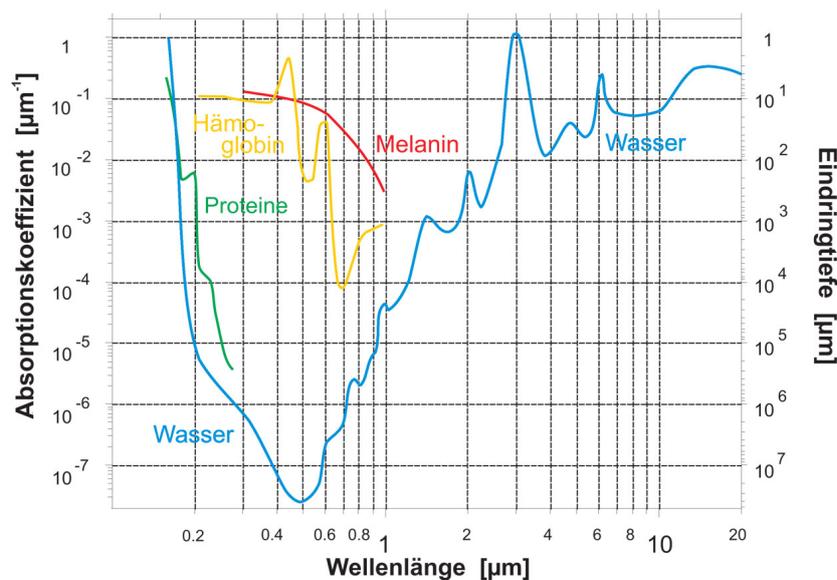


ABBILDUNG 2.2: Absorptionskoeffizient μ_a der wichtigsten Bestandteile von menschlichem Gewebe in Abhängigkeit von der Wellenlänge und die daraus resultierende maximale Eindringtiefe δ_a [Bou86].

der Wellenlänge für die Hauptbestandteile von menschlichem Gewebe und die daraus resultierende Eindringtiefe $\delta_a = \frac{1}{\mu_a}$ des Laserlichtes [Bou86]. Aufgrund der fehlenden Gefäße in Hornhaut und Linse dominiert beim Durchqueren des Vorderabschnittes des Auges nur die Absorption von Wasser und die der Proteine. Erreicht das Laserlicht den Augenhintergrund, ist die Absorption der stark durchbluteten Aderhaut und des aus Melaninpigmenten bestehenden retinalen Pigmentepithels mit zu berücksichtigen. Somit ist zusätzlich die Absorption von Melanin und Hämoglobin zu beachten. Die größte Eindringtiefe in das Gewebe wird im Bereich von 800 - 1100 nm Wellenlänge erreicht. Dieser Wellenlängenbereich wird als „diagnostisches Fenster“ bezeichnet.

Der durch das Laserlicht ausgelöste Wechselwirkungsmechanismus innerhalb des Gewebes wird von der erreichten Intensität bestimmt. Es wird dabei zwischen vier Arten von Mechanismen unterschieden. Aufsteigend von geringer zu hoher Intensität treten photochemische Prozesse, photothermische Prozesse, Photoablation und Photodisruption auf (siehe auch Abbildung 2.3). Die eingebrachte Energiedichte beträgt für alle Wechselwirkungsmechanismen $1 - 1000 \frac{\text{J}}{\text{cm}^2}$, während die Intensität von $1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{12} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ variiert [Bou86]. Die ersten drei Prozesse unterliegen dem linearen Absorptionsgesetz. Bei Leistungsdichten größer als $1 \cdot 10^9 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ werden nichtlineare Absorptionsprozesse induziert, die zum Auftreten des Photodisruptionseffektes führen. Auf allen vier Mechanismen basieren medizinische Anwendungen.

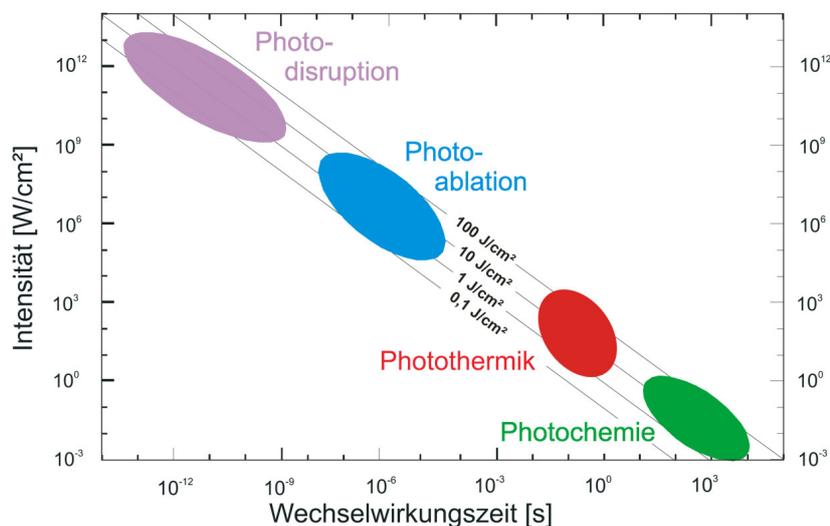


ABBILDUNG 2.3: Wechselwirkungsmechanismus bei der Laser-Gewebewechselwirkung in Abhängigkeit der Einstrahldauer und Leistungsdichte [Bou86].

Die Photochemie wird beispielsweise in der Photodynamischen Therapie zur Krebsbehandlung eingesetzt [Kel76, Nie04]. Eine Anwendung des thermischen Effektes ist die Verödung von kleinen Äderchen (Besenreiser) [Maz02]. Die Photoablation eignet sich zum Abtragen von Gewebe an der Oberfläche; Anwendungsbeispiel ist das Abtragen von Hornhautstroma während der LASIK [Pal90, Pal94, Bin06]. Der Photodisruptionseffekt wird zum Schneiden des kornealen Flaps bei der LASIK genutzt [Juh96, Kur98, Lub00].

Zum Bearbeiten der Linse wird in dieser Arbeit der Photodisruptionseffekt verwendet. Weitere Beachtung findet die Möglichkeit, dass die nicht deponierte Laserenergie (siehe Abschnitt 2.2.2) bei der Photodisruption weiter durch das Auge propagiert und stark divergent auf den Augenhintergrund trifft und dort möglicherweise thermische Effekte induziert. Im Folgenden wird auf diese beiden Mechanismen genauer eingegangen.

2.2.1 Thermische Wechselwirkung

Die thermische Wechselwirkung ist unmittelbar auf den Temperaturanstieg durch die absorbierte Photonenenergie im Gewebe zurückzuführen. Die räumliche Ausdehnung und der Grad der Beeinflussung des Gewebes hängt sowohl von dessen optischen als auch thermischen Eigenschaften und von der Art der Lasereinstrahlung ab. So bestimmen das Lichtfeld mit seiner Intensitätsverteilung $I(x, y, z, t)$ (räumlich wie zeitlich) und die vorliegenden Absorptionseigenschaften $\mu_a(x, y, z)$ die deponierte Wärmemenge $\Delta Q = \int_V \mu_a(x, y, z) I(x, y, z, t) dV'$ im Gewebe. Die Wärmeleitung, die Konvektion und die Wärmestrahlung bestimmen den Wärmeaustausch. Wichtigstes Element zur Reduktion der Temperaturerhöhung ist die dem Temperaturgradienten folgende Wärmeleitung, da die Konvektion nur in durchblutetem Gewebe auftritt und die Wärmestrahlung aufgrund der auftretenden moderaten Temperaturen vernachlässigt werden kann. Die Wärmeverteilung im Gewebe durch Wärmeleitung kann anhand der folgenden Wärmetransportgleichung gelöst werden [Nie04]:

$$\rho c \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} = k \nabla^2 T(x, y, z, t) + \mu_a(x, y, z) I(x, y, z, t). \quad (2.2)$$

Dabei ist c die spezielle Wärmekapazität, ρ die spezifische Dichte und k die Wärmeleitfähigkeit des Gewebes. Ob eine signifikante Ausbreitung der Wärme ins Gewebe stattfindet, lässt sich anhand der thermischen Relaxationszeit τ_{therm} abschätzen. Diese beschreibt die Zeit, in der die thermische Diffusionslänge $L(\tau) = \sqrt{4 \frac{k}{c\rho} \tau}$ für die Laserpulsdauer τ der optischen Eindringtiefe $\delta_a = \frac{1}{\mu_a}$ entspricht. Bei stark wässrigem Gewebe beträgt die thermische Relaxationszeit τ_{therm} etwa 1 μs [Nie04]. Dies bedeutet, dass für Laserpulsdauern τ kleiner als τ_{therm} die Wärmeleitung vernachlässigt werden kann, wohingegen bei längerer Pulsdauer als die thermische Relaxationszeit die Wärme in das umliegende Gewebe diffundiert [Vog03, Nie04]. Somit ist für Pulsdauern im Nano-, Piko- und Femtosekundenbereich die Wärmeleitung prinzipiell vernachlässigbar. Werden jedoch wiederholt Pulse in kurzen Zeitabständen eingestrahlt, und wird mehr Energie von einem Puls deponiert als durch Wärmeleitung zwischen zwei Pulsen abgeführt werden kann, kommt es auch hier zu thermischen Effekten [Ham88, Gem89, Tho02, Eat05].

Die Auswirkung der Temperaturerhöhung im Gewebe hängt sowohl von der Höhe als auch von der Dauer dieser ab. Bei einer Gewebetemperatur von 50°C tritt bereits eine Reduzierung der Enzymaktivität ein. Ein Anstieg auf 60°C bewirkt die Koagulation des Gewebes. Beim Erreichen von 100°C verdampft das Wasser im Gewebe. Ein Überschreiten von 100°C führt zur Karbonisierung, ein Anstieg der Temperatur auf über 300°C zu in einem Aufschmelzen der Gewebereste [Nie04]. Wann genau bei den niedrigeren Temperaturen welcher zelluläre Prozess beeinflusst wird, ist schwer festzustellen, da auch die Einwirkdauer der Temperatur für die Schädigung ausschlaggebend ist. Abbildung 2.4

zeigt eine ungefähre Abschätzung, zu welchem Zeitpunkt irreversible Schäden im Gewebe auftreten. So hält Gewebe beispielsweise 6 s einer Temperaturerhöhung auf 60°C stand, ohne dass irreversible Schäden auftreten [Hen47, Eic91]. Um bei der Laseranwendung die Gefahr einer Schädigung vorzubeugen, sollte die thermische Belastung so gering wie möglich sein.

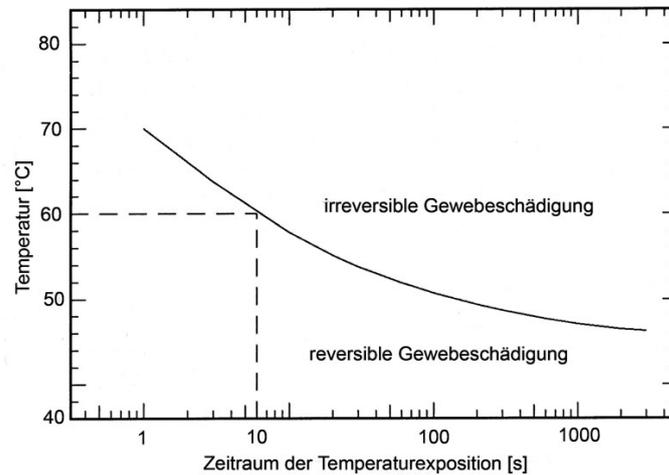


ABBILDUNG 2.4: Thermisches Schädigungspotenzial von Laserstrahlung in Abhängigkeit der Einstrahldauer [Hen47, Eic91].

2.2.2 Photodisruption

Der Photodisruptionseffekt ermöglicht es durch seine nichtlinearen Absorptionsmechanismen einen Schneideffekt innerhalb von transparenter Materie, wie beispielsweise der Augenlinse, zu erzielen. Werden durch die Fokussierung von ultrakurzen Laserpulsen Leistungsdichten von $1 \cdot 10^{11} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ in Flüssigkeiten und Festkörpern oder $1 \cdot 10^{14} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ in Luft erreicht, tritt durch die lokale Feldüberhöhung eine Ionisation der Atome und Moleküle auf. Dieser Prozess wird als optischer Durchbruch (engl. *laser induced optical breakdown* (LIOB)) bezeichnet. Durch die schlagartige Expansion des generierten Plasmas entstehen mechanische Begleiteffekte wie die Bildung einer Schockwelle und einer Kavitationsblase, die letztlich zur Gewebetrennung führen [Pul84, Sac91, Ken97, Noa98a, Vog05].

Plasmabildung

Das Plasma wird durch zwei nichtlineare Mechanismen gebildet. Erste Seed-Elektronen entstehen durch die intensitätsabhängigen Prozesse der Multiphotonen- oder Tunnelionisation [Ked65]. Dabei bewirkt die hohe Photonendichte des Laserpulses die simultane Absorption mehrerer Photonen (Multiphotonenionisation), oder das starke elektrische Feld ermöglicht durch die Absenkung des Coulomb-Walls des Atompotenzials ein Tunneln der Elektronen (Tunnelionisation). Diese ersten ungebundenen Elektronen können nun weitere Energie aus dem Laserfeld in Form von inverser Bremsstrahlung absorbieren [Vog96, LiX97, Ken97]. Die Photonenenergie wird hierbei in kinetische Energie

der freien Elektronen umgewandelt. Durch sukzessives Absorbieren von Photonenenergie erreichen die freien Elektronen eine kritische Energie, die es ihnen ermöglicht, durch Stoßionisation weitere Atome oder Moleküle zu ionisieren. Die so erzeugten weiteren freien Elektronen können nun wiederum am Ionisationsprozess teilnehmen. Diese Kombination aus Absorption inverser Bremsstrahlung und Stoßionisation wird als Kaskadenionisation bezeichnet, die zu einem exponentiellen Anstieg der Dichte freier Elektronen führt. Es wird von einer vollständigen Ionisation gesprochen, wenn die Dichte freier Elektronen 10^{21} cm^{-3} erreicht [Vog05, Sar06]. Je nach Pulslänge steigt der Einfluss der Multiphotonenionisation gegenüber der Kaskadenionisation. Plasmen, die durch Nanosekunden-Laserpulse erzeugt wurden, haben vergleichsweise viel Zeit, mit wenigen Seed-Elektronen die benötigte Dichte freier Elektronen zum optischen Durchbruch durch die Kaskadenionisation zu erzeugen. Bei Pulsen im Femtosekundenbereich müssen vermehrt freie Elektronen durch Multiphotonenionisation erzeugt werden, da die Zeitspanne für den Aufbau der Kaskade stark begrenzt ist [Noa99, Vog05].

Die räumliche Ausdehnung der freien Elektronen ist durch das Fokusvolumen bzw. durch die numerische Apertur der Fokussieroptik bestimmt [Bor70, Arn07]. Jedoch treten bereits während des zeitlichen Verlaufs des Laserpulses Wechselwirkungen mit dem bereits entstandenen Plasma auf. So durchläuft die vordere Pulsflanke das Fokusvolumen ungestört und erzeugt erste freie Elektronen [Sud02, Arn05]. Die nicht absorbierte Photonenenergie wird dabei durch das Fokusvolumen transmittiert. Abhängig von Pulsdauer [Vog99b] und Größe der numerischen Apertur [Arn07] kann dies bis zu 95 % der eingebrachten Pulsenergie betragen. Für schwach fokussierte Laserpulse liegt die Transmission unter 50 % [Vog99b, Arn07]. Die hintere Pulsflanke wird von der bereits vorhandenen Dichte freier Elektronen beeinflusst. Es tritt somit eine Defokussierung des Laserpulses auf [Sud02, Arn05]. Dies führt unter anderem dazu, dass Bereiche, in denen die vordere Pulsflanke bereits eine geringe Elektronendichte erzeugt hat, vom vorhandenen Plasma abgeschirmt werden. In diesem Bereich reicht die Dichte freier Elektronen nicht aus, um einen optischen Durchbruch zu erzeugen. Jedoch treten durch die erzeugte Elektronendichte thermisch [Sud02] und chemisch [Vog05] bedingte streifenförmige Materialveränderungen auf, die sich nachteilig auf die Präzision der gewünschten Bearbeitung auswirken [Hei02, Scf04].

Kavitationsblasenbildung

Die im Plasma gespeicherte Energie der freien Elektronen wird innerhalb weniger 10 Pikosekunden durch nicht strahlende Rekombination und Stöße an die umliegenden Atome und Moleküle abgegeben [Noa99, Vog05, Sar06]. Die Zeitspanne der Thermalisierung ist somit deutlich kürzer als die Zeit, die eine akustische Welle benötigen würde, um vom Mittelpunkt des Fokus zu dessen Peripherie zu gelangen. Dies verhindert eine thermoelastische Relaxation und führt dazu, dass die thermoelastischen Spannungen im Fokusvolumen eingeschlossen sind und es zu einem maximalen Druckanstieg kommt [Pat99, Vog03]. Beim Abstrahlen der folgenden Stoßwelle nach außen entstehen unter Berücksichtigung der Impulserhaltung nach innen gerichtete Zugkräfte [Noa98b, Pat99]. Die Konzentrierung der Zugkräfte auf die Mitte des optischen Fokus führt dazu, dass wässrige Medien und

Gewebe mechanisch aufgerissen werden [Vog05]. Es bildet sich eine Kavitationsblase [Bre95]. Eine Erwärmung des Fokusvolumens während der Entstehungsphase des Plasmas findet für Femtosekundenpulse nicht statt, da die Pulsdauer geringer als die Thermalisierungszeit ist. Ist im Gegensatz dazu die Pulsdauer länger (beispielsweise bei Nanosekundenpulsen) bildet sich über die Pulsdauer ein Gleichgewicht aus Erzeugung freier Elektronen, Rekombination und Thermalisierung aus. Dies führt zu einer extrem hohen Energiedichte im fokalen Volumen, einhergehend mit einer Aufheizung auf mehrere 1000 Grad und einem Abstrahlen einer Stoßwelle von mehreren GPa [Noa98a, Vog99b]. Die Stoßwelle bei Femtosekundenpulsen dagegen besitzt nur eine Druckamplitude von mehreren 10 MPa [Vog05]. Die mechanischen Kräfte der Stoßwelle und die Größe der resultierenden Kavitationsblase bei Nanosekundenpulsen übertreffen somit die bei Femtosekundenpulsen auftretenden bei weitem, so dass eine geringere Präzision vorliegt. Je kürzer der Puls, desto geringer die thermischen und mechanischen Begleiterscheinungen des optischen Durchbruchs [Noa98a, Vog99b].

Eine präzise Schnittführung mittels Photodisruption erfolgt durch ein Aneinanderreihen von einzelnen optischen Durchbrüchen. Bei hohen Pulswiederholraten des verwendeten Lasersystems könnten sich benachbarte Pulse möglicherweise durch ihre mechanischen Begleiteffekte beeinflussen. Der langsamste Prozess bei der Photodisruption ist das Aufschwingen und der Kollaps der Kavitationsblase. Zudem können auch mehrere gedämpfte Schwingungsperioden auftreten. Der Blasendurchmesser wie auch die Dauer der Schwingungsperiode sind mit der durch den Laserpuls deponierten Energie verknüpft. Je höher die Energie, desto größer die Kavitationsblase und desto länger die Schwingungsperiode.

Für hohe numerische Aperturen ($NA > 0,8$) werden beim Arbeiten nahe der Disruptionsschwelle Kavitationsblasen in der Größe von 200 - 300 nm erreicht [Hei05, Vog08]. Für moderate Fokussierungswinkel ($NA = 0,1 - 0,3$) wie sie Anwendung in der Augenheilkunde finden, beträgt die Kavitationsblasengröße einige 10 Mikrometer bei Schwingungsdauern der ersten Oszillation von einigen Mikrosekunden, wenn eine Energie vom 1,5-fachen der Schwellenergie zum optischen Durchbruch verwendet wird [Rip07].

Nachdem die Kavitationsblase endgültig kollabiert ist, verbleibt im Fokusvolumen eine kleine Gasblase, die mit der Zeit in Lösung übergeht.

2.3 Ultrakurze Laserpulse als medizinisches Werkzeug

Ultrakurze Laserpulse bieten aufgrund der nichtlinearen Plasmaerzeugung die Möglichkeit, präzise Materialveränderungen hervorzurufen. In transparentem Material eröffnet die lokale Interaktionszone im Fokusvolumen die dreidimensionale Strukturierung im Inneren. Abhängig von Pulsdauer und Pulswiederholfrequenz des eingesetzten Lasersystems, der räumlichen Fokussierung und der Pulsenergie unterscheiden sich die auftretenden Wechselwirkungen voneinander. Es wird prinzipiell zwischen zwei Regimen unterschieden. Einzelpuls-Materialveränderungen wie die Photodisruption, können mit Oszillator-Verstärker-Lasersystemen mit niedriger Repetitionsrate im unteren

kHz-Bereich und vergleichsweise hohen Pulsenergien hervorgerufen werden [Juh96, Vog99a, Lub00, Hei02, Nol03, Hei05]. Andererseits kann eine nichtlineare Materialmodifikation auch durch die Applikation von vielen Laserpulsen mit hoher Pulswiederholffrequenz im MHz-Bereich unterhalb der Einzelpulsschwelle erzeugt werden [Kön01, Vog05, Bau08]. Das Einsatzgebiet beschränkt sich auf Anwendungen mit Fokussieroptiken hoher numerischer Aperturen $NA > 0,6$, begründet in der nicht Verfügbarkeit von hochrepetitierenden Lasersystemen mit hohen Pulsenergien. Beide Regime bieten je nach Anwendungsfall Vorteile. In der Glasbearbeitung erwiesen sich reine Oszillatorsysteme im MHz Bereich als besonders geeignet, um homogene Wellenleiter herzustellen [Eat05, Gat06]. Beim Bohren von Mikrokanälen in Glassubstrate hingegen sind hohe Pulsenergien vorteilhaft [Lai06].

Ähnlich verhält es sich in der medizinischen Anwendung. Die Applikation von Laserpulsen mit sehr niedriger Energie und hoher Pulswiederholffrequenz ermöglicht bei Verwendung von Mikroskopobjektiven eine sehr präzise Schnittführung mit einer Schnittbreite von einigen Nanometern. Somit ist die Voraussetzung für die Nanobearbeitung von Zellorganellen gegeben [Kön01, Hei05, Mxl05]. Der Schnitteffekt wird dabei nicht mehr durch ein starkes Plasma mit folgender Kavitationsblase verursacht, sondern jeder Puls in einem langen Pulszug erzeugt einige hoch reaktive Elektronen, so dass das Gewebe durch sukzessive chemische Dekomposition getrennt wird [Vog05]. Nachteilig wirkt sich bei diesem Verfahren jedoch der geringe Arbeitsabstand, bedingt durch die Mikroskopoptiken, aus. So wird für großflächige Bearbeitungsvolumina wie sie in der Augenheilkunde benötigt werden das Einzelpuls-Regime benutzt. Erfolgreiche Anwendungen sind hierbei bisher die fs-LASIK [Juh96, Kur98, Lub00] und die Nachstar-Operation [Aro80].

Der technologische Fortschritt lässt nun die Grenze der zwei Regime langsam verschwimmen, da die Umsetzung neuer Konzepte und die Verwendung neuer Materialien Lasersysteme hervorbringen, die die Lücke zwischen MHz und unterem kHz Bereich schließen. So sind heute Lasersysteme mit einigen hundert kHz erhältlich, welche Pulsenergien liefern, die für die Einzelpulsbearbeitung ausreichen [Imr08, Hig08, Jen08, Amp08]. Damit verbunden ist, dass die Zeitspanne zwischen zwei folgenden Laserpulsen so kurz ist, dass auch im Einzelpulsbereich Wechselwirkungen zwischen den Pulsen auftreten können [Rip07]. So ist denkbar, dass sich zwei benachbarte Kavitationsblasen gegenseitig verdrängen, vereinigen, durchstoßen oder dass zumindest Druck- und Dichteinhomogenitäten der vorherigen Blase vorliegen. Zudem ist es möglich, dass kurzlebige Defekte (wie beispielsweise ein Auseinanderbrechen der Molekülketten, eine Änderung der Molekülkonformation, die Entstehung freier Radiale oder Farbzentren) im Gewebe entstehen und die Schwelle zum LIOB in benachbarter Position beeinflussen.

Im Rahmen dieser Arbeit wird mit einem 100-kHz-Lasersystem gearbeitet. Wie in Abschnitt 5.3.2 detaillierter geschildert, tritt aufgrund der hohen Pulswiederholffrequenz eine Beeinflussung auf, die sich in der Schnittqualität widerspiegelt. Daher soll nun zunächst auf die bekannten Einflussfaktoren der Pulswechselwirkung zum optischen Durchbruch eingegangen werden.

2.3.1 Wechselwirkung von ultrakurzen Laserpulsen

Die Güte und das Ausmaß von einer fs-Laserpuls induzierten Materialveränderung wird von der räumlichen Überlappung sowie dem zeitlichen Abstand der applizierten Laserpulse beeinflusst. Dies ist beispielsweise aus der Anwendung des Schreibens von Wellenleitern [Scf01, Scf03, Eat05, Gat06] sowie aus der Hornhautchirurgie [Hei01] bekannt. So hängt die Güte der Wellenleiter oder die Schnittqualität im Hornhautgewebe nachhaltig vom räumlichen sowie zeitlichen Abstand der Laserpulse ab. Die Beeinflussung kann dabei einerseits thermischer Natur sein und durch die Wärmeakkumulation bei hohen Repetitionsraten auftreten [Eat05, Gat06] oder durch die Erzeugung von Defekten und Farbzentren [Dav96, Qiu98, Rsf99, Cha03] innerhalb des Materials induziert werden. Dies führt zu veränderten Absorptionseigenschaften des Materials, so dass die benötigte Schwellenergie zum LIOB herabgesetzt wird.

Werden multiple Pulse in ein Volumen appliziert, kann ein LIOB mit einer niedrigeren Pulsenergie als die der Einzelpulsschwellenergie, die normalerweise für dessen Auftreten benötigt wird, erzeugt werden [Rsf99, Kim00, Scf01]. Inwieweit die Repetitionsrate dabei einen Einfluss hat, wird in einem einfachen Experiment im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Für das Experiment werden zwei Lasersysteme mit unterschiedlichen Pulswiederhol frequenzen verwendet. Das System im unteren kHz-Bereich ist das in Abschnitt 4.1.1 näher erläuterte BRIGHT-System der Firma THALES (Orsay, Frankreich). Für die höheren Repetitionsraten im oberen kHz- und MHz-Bereich wird das CASCADE-System der Firma KAPTEYN-MURNANE LABORATORIES (KLM) (Boulder, USA) verwendet. Tabelle 2.1 fasst die Eigenschaften der beiden Lasersysteme zusammen.

TABELLE 2.1: Laserpulsereigenschaften der zwei verwendeten Lasersysteme BRIGHT und CASCADE im Vergleich

Laserparameter	BRIGHT	CASCADE
Pulsdauer [fs]	120	22
Zentralwellenlänge [nm]	780	845
mittlere Leistung [mW]	1500	100
Pulswiederhol frequenz [kHz]	0,001 – 5	40 – 4000

Für das Experiment wird der Laserstrahl durch den Laserport eines inversen Mikroskops (AxioObserver, CARL ZEISS AG, Jena) über einen dichroitischen Spiegel in das Mikroskopobjektiv (NA=0,6) eingekoppelt (siehe Abbildung 2.5). Die Pulszüge werden über die Steuerungssoftware des Lasersystems (BRIGHT) oder einen externen mechanischen Shutter (SH05 BEAM SHUTTER, THORLABS INC., USA) (CASCADE) appliziert. Als Modellsubstanz für Gewebe wird Polymethylmethacrylat (PMMA) verwendet. Die einfache Handhabung und die mit Wasser (Gewebe) vergleichbare Wärmediffusionskonstante $\alpha_{\text{PMMA}} = 0,104 \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$ ($\alpha_{\text{H}_2\text{O}} = 0,143 \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$) begründen diese Wahl. Die Proben können mit einem 3-Achs-Positioniersystem (3 Lineartische M112.1, Physik Instrumente, Karlsruhe) über dem Mikroskopobjektiv verfahren werden.

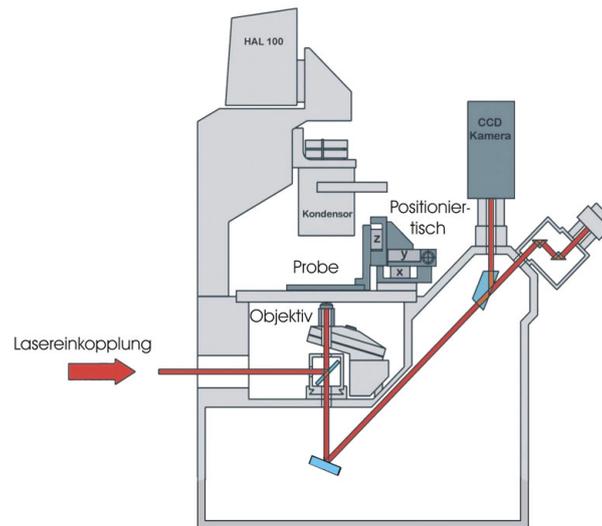


ABBILDUNG 2.5: Einkopplung des Laserstrahls in das Mikroskop zur Bestimmung der Durchbruchschwelle in PMMA in Abhängigkeit der Repetitionsrate.

Zur Bestimmung der Schwellenergie der Einzelpulse innerhalb eines Pulszuges aus N Pulsen in Abhängigkeit der Pulswiederholffrequenz zum LIOB wird bei konstant gehaltener Energie die Anzahl der Pulse pro Applikationspunkt erhöht. Dies wird für unterschiedliche Einzelpulsenergien wiederholt. Es entsteht auf der Probe ein Raster von Applikationspunkten, in dessen einer Achse die Pulsanzahl, in der anderen die Pulsenergie erhöht wird. So kann die Schwellenergie pro Puls zum LIOB für die ausgewählten Pulsanzahlen bestimmt werden. Abbildung 2.6 zeigt beispielhaft einen Ausschnitt aus einer Probe. Die Messung wird für die verschiedenen Repetitionsraten wiederholt.

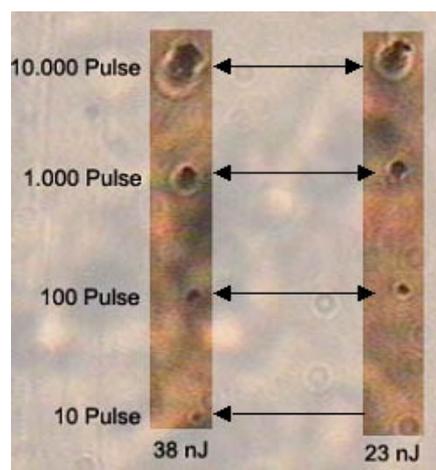


ABBILDUNG 2.6: Beispiel für die Bestimmung der Schwellenergien an PMMA bei 5 kHz [Scm07]. Beide Zeilen haben eine konstante Einzelpulsenergie (links 38 nJ, rechts 23 nJ). Aufsteigend wurde die Pulsanzahl erhöht. Es kann überall eine Schädigung beobachtet werden, außer bei 23 nJ und 10 Pulsen. Somit liegt die Schwelle für 10 Pulse zwischen 38 nJ und 23 nJ. Für Pulsanzahlen über 100 Pulsen liegt die Schwelle unterhalb von 23 nJ.

Abbildung 2.7 zeigt die benötigte Einzelpulsenergie pro Puls im Pulszug zum LIOB für vier verschiedene Repetitionsraten. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Schwelle zum LIOB für Pulszüge im Vergleich zum Einzelpulsereignis herabgesetzt wird. Messungen bei hohen Pulswiederholfräquenzen und niedrigen Pulszahlen können nicht durchgeführt werden, da die maximal zur Verfügung stehende Pulsenergie des reinen Oszillator-Systems (CASCADE) begrenzt ist und die maximal verfügbare Pulsenergie nicht ausreicht, bei den Pulszügen mit geringer Anzahl an Pulsen einen LIOB auszulösen. Es wird jedoch deutlich, dass die Schwelle mit steigender Anzahl applizierter Pulse absinkt. Die Diskrepanz der Schwellenergien zwischen dem 5-kHz-System und dem System mit hohen Re-

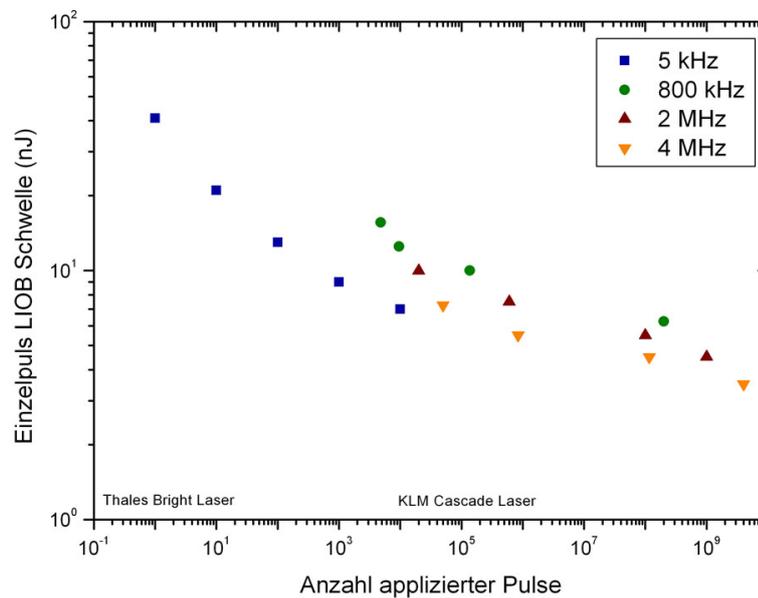


ABBILDUNG 2.7: Einzelpulsenergie der Pulse im Pulszug unterschiedlicher Länge zum Erzeugen eines LIOB bei unterschiedlichen Repetitionsraten.

petitionsraten ist durch die unterschiedlichen Pulseigenschaften bedingt. Wird die Pulsanzahl über 10^{10} Pulse erhöht, ist kein weiteres Absinken der Schwellenergie zum LIOB zu verzeichnen. In Tabelle 2.2 sind die minimal erreichten Einzelpulsschwellen für die sehr langen Pulszüge ($N > 10^9$) bei unterschiedlichen Repetitionsraten aufgetragen.

TABELLE 2.2: Minimale Pulsenergie bei unterschiedlichen Pulswiederholfräquenzen zum Erzeugen eines LIOB mit langen ($N > 10^9$) Pulszügen.

Repetitionsrate [kHz]	Pulse im Pulszug	minimale Einzelpulsenergie [nJ]
400	$1,2 \cdot 10^9$	5,0
800	$1,4 \cdot 10^9$	5,0
2000	$1,8 \cdot 10^9$	4,5
4000	$2,4 \cdot 10^9$	4,0

In einem weiteren Experiment wurde die Zeit bestimmt, in der die Inkubationsdefekte im Material vorhalten. Hierzu wurde der Pulszug aus N Pulsen in zwei Pulszüge mit jeweils $\frac{N}{2}$ Pulsen aufgeteilt, wobei die Zeit t_{relax} zwischen den Pulszügen variiert wurde (siehe Abbildung 2.8). Der halbe

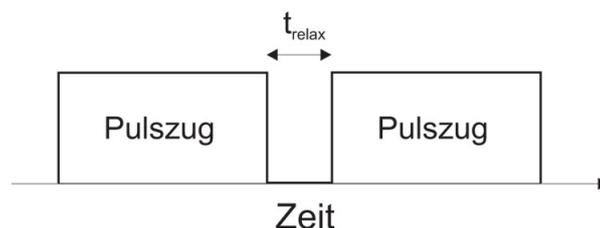


ABBILDUNG 2.8: Aufteilung des Pulszuges aus n Pulsen auf zwei Pulszüge mit $\frac{N}{2}$ Pulsen und einer Unterbrechung einer Zeitspanne t_{relax} .

Pulszug erzeugte hierbei noch keinen LIOB. Die maximale Zeit zwischen zwei Pulszügen, bei der noch ein LIOB auftrat, wurde in Abhängigkeit der verwendeten Einzelpulsenergie bestimmt. Je nach Einzelpulsenergie wurde die Anzahl N der Pulse zum Erreichen eines LIOB angepasst, indem zunächst die Anzahl der Pulse bestimmt wurde, mit denen in einem einzigen Pulszug ein LIOB erreicht werden konnte. Im Experiment wurde eine Repetitionsrate von 2 MHz verwendet. Tabelle 2.3 fasst das Ergebnis zusammen.

TABELLE 2.3: Relaxationszeit t_{relax} zwischen zwei Pulszügen mit $\frac{N}{2}$ Pulsen und einer Pulswiederhol frequenz von 2 MHz zum Erzeugen eines LIOB.

Einzelpuls-energie [nJ]	N Pulse im Pulszug	maximale Relaxationszeit t_{relax} [ms]
7,0	900.000	5
7,5	700.000	8
9,0	200.000	80
10,0	20.000	500

Bei geringer Pulsenergie wird zunächst eine höhere Anzahl an Pulsen benötigt, um einen LIOB zu erzeugen. Auffällig ist nicht nur die Abnahme der Pulsanzahl bei höherer Energie, sondern insbesondere die Beobachtung der Tatsache, dass die Inkubationszeit zwischen zwei Pulszügen mit höherer Pulsenergie ansteigt. So liegt sie bei höherer Pulsenergie durchaus im Bereich mehrerer 100 ms. Es kann daraus geschlossen werden, dass die erzeugten Defekte im Material Lebensdauern im Bereich von mehreren Millisekunden haben. Bei geringen Energien ist dies nicht der Fall. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, bei hoher Pulsenergie langlebige Defekte im Material zu erzeugen. Dieser Effekt der Erzeugung von langlebigen Defekten spielt in der Schneidewirkung der Bearbeitung der Linse eine entscheidene Rolle. Beim Erzeugen eines zweidimensionalen Schnittes werden zwei Laserpulse in einem räumlichen sowie zeitlichen Abstand voneinander appliziert. Werden auch in der Peripherie des Laserspots Defekte erzeugt, können diese die Schwelle des nachfolgenden Pulses beeinflussen. Diese Beeinflussung konnte beispielsweise an Hornhautgewebe gezeigt werden, wo mit einer geringen Repetitionsrate von nur 5 kHz gearbeitet wurde [Hei01]. In einer weiteren Studie zur

räumlichen Überlappung der Pulse wurde gezeigt, dass in der unmittelbaren Umgebung des vorher erzeugten Laserspots die Schwellenergie für den nachfolgenden Puls herabgesetzt wird. Je ausgeprägter die Überlappung der benachbarten Pulse ist, desto geringer ist die benötigte Energie zum LIOB [Rip07, Bis07]. Je höher die verwendete Repetitionsrate, desto wahrscheinlicher ist ein Auftreten der Beeinflussung zweier Laserpulse.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl die zeitliche als auch die räumliche Überlappung der Laserpulse die Schwellenergie zum Erzeugen eines laserinduzierten optischen Durchbruchs beeinflussen. Daher ist die Wahl der Laserparameter wie Pulsenergie, Pulswiederholfrequenz und die räumliche Pulsüberlappung für die später vorgestellte Operationsanlage zur Presbyopiebehandlung (siehe Abschnitt 5.2) genauestens zu eruieren, um einen möglichst präzisen Schnitt ohne unerwünschte akkumulierende Nebeneffekte zu erzeugen. Die genaue Ursache der Inkubationseffekte, auch in Bezug auf einen räumlichen Pulsabstand, sind unverstanden; ihre Klärung ist jedoch von großem wissenschaftlichen Interesse. Es zeigte sich, dass die dafür notwendigen experimentellen Untersuchungen eine eigenständige Bearbeitung erfordern. Daher wird im Rahmen dieser Dissertation nicht weiter darauf eingegangen.

3 Einführung in die Möglichkeiten der Presbyopiebehandlung

Im folgenden Kapitel werden die physiologischen Aspekte der Adaption des menschlichen Auges von Fern- zu Nahsicht, der sogenannten Akkommodation, dargestellt. Neben der detaillierten Beschreibung des Akkommodationsprozesses nach heutigem Verständnis wird insbesondere auf die durch den Alterungsprozess des Menschen auftretenden Veränderungen des Akkommodationsapparates eingegangen. In welcher Form diese letztlich zum Verlust der Nahsicht führen und die Altersweitsichtigkeit (Presbyopie) auslösen, wird im Anschluss diskutiert. Abschließend wird das Konzept zur Behandlung der Altersweitsichtigkeit mittels fs-Laserpulsen, die fs-Lentotomie, vorgestellt.

3.1 Die Anatomie des menschlichen Auges

Der menschliche Augapfel (*Bulbus oculi*), das Sinnesorgan für die visuellen Eindrücke, liegt geschützt in der knöchernen Augenhöhle und wird dort von sechs Muskeln in seiner Position gehalten. Ein sagittaler Querschnitt durch den fast sphärischen Bulbus des Auges, der aus drei Gewebeschichten aufgebaut ist, ist in Abbildung 3.1 gegeben [Sck06].

Im hinteren und mittleren Augenabschnitt umschließt den Bulbus als äußere formgebende und schützende Schicht, die ca. 1 mm dicke Lederhaut (*Sclera*). Im Bereich des Limbus (*Limbus corneae*) geht die Lederhaut in die transparente Hornhaut (*Cornea*) über, welche im vorderen Bereich des Auges das Fenster für das einfallende Licht darstellt. Unterhalb der Sclera liegt die aus drei Abschnitten bestehende Gefäßhaut (*Uvea*). Im vorderen Teil des Auges besteht sie aus der Regenbogenhaut (*Iris*) und dem Ziliarkörper (*Corpus ciliare*). Der dritte Abschnitt, die Aderhaut (*Choroidea*), umschließt hingegen den gesamten hinteren Augapfel. Die Iris bildet eine variable Lochblende, deren Öffnung (*Pupille*) den Lichteinfall und somit die hell-dunkel Adaption des Auges steuert. Die Wurzel der Iris geht in den Ziliarkörper über, der sich nahe dem Limbus befindet und zwei wichtige Funktionen erfüllt. Zum einen wird im Epithel der Ziliarfortsätze das Kammerwasser produziert, zum anderen befindet sich der am Akkommodationsprozess beteiligte ringförmige Ziliarmuskel (*Musculi ciliaris*) im Ziliarkörper (siehe Abschnitt 3.2). Von den Ziliarfortsätzen aus bilden sehr feine Zonulafasern (*Fibrae zonulares*) den Aufhängeapparat der Augenlinse (*Lens cristallina*). Die Hauptaufgaben der stark durchbluteten Aderhaut liegen in der Temperaturregulation des Bulbus und in der Versorgung der Netzhaut (*Retina*) mit Nährstoffen. Die Netzhaut bildet mit dem retinalen Pigmentepithel (*Stratum pigmentosum*) die am weitesten innen liegende Schicht im hinteren Bereich des Augapfels. Die

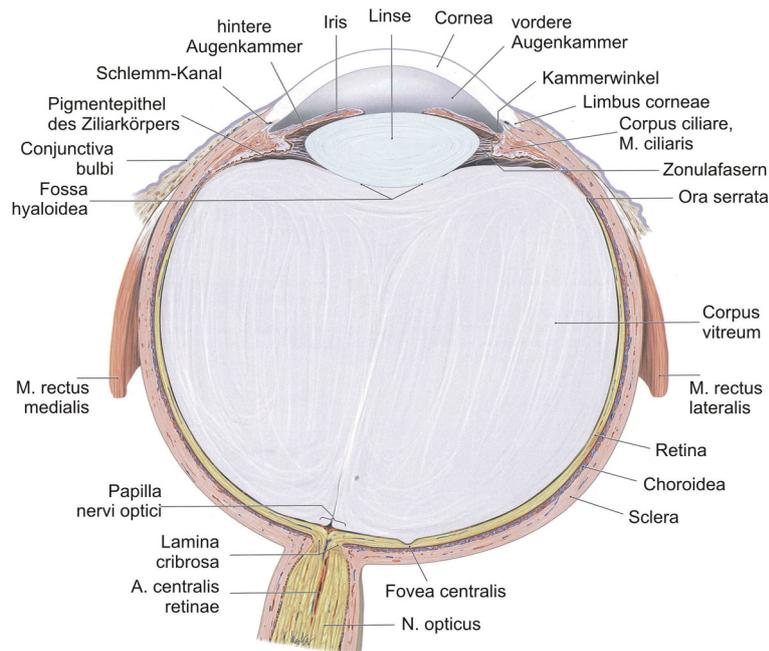


ABBILDUNG 3.1: Sagittaler Querschnitt durch den menschlichen Augapfel [Sck06].

Retina besteht aus Photorezeptoren, den für den Sehprozess benötigten Sinneszellen. Die *Fovea centralis*, der Ort des schärfsten Sehens, an dem der hauptsächliche Seheindruck stattfindet, befindet sich 4 mm temporal am Augenhintergrund. Die Dichte der Photorezeptoren, und zwar der Zapfen (Farbsehen), ist hier am größten. Die Stäbchen für die hell-dunkel Wahrnehmung befinden sich nur außerhalb der *Fovea centralis*. Alle Nervenbahnen der Photorezeptoren verlassen den Bulbus über die Eintrittsstelle des Sehnervs (*Papilla nervi optici*), dem blinden Fleck, an dessen Position sich keine Sehzellen befinden. Über den Sehnerv (*Nervi opticus*) werden die durch das Licht ausgelösten Reize an das Gehirn geleitet, welches diese verarbeitet und somit den visuellen Eindruck ermöglicht. Die Netzhaut ist nicht direkt mit den anderen Schichten verbunden und wird hauptsächlich durch den Druck des gallertartigen, augeninnenraumfüllenden Glaskörpers (*Corpus vitreum*) an die äußeren Schichten gedrückt [Sck06].

Die Bildgebung des menschlichen Auges funktioniert prinzipiell wie ein optisches System einer Kamera. Das Licht fällt über die Hornhaut in das Auge ein und wird durch ihre Refraktion und der dahinter liegenden Augenlinse auf die Netzhaut abgebildet. Dabei wirkt die Hornhaut mit ihrer konvex-konkaven Form und dem großen Brechungsindexunterschied von Luft ($n = 1$) zu kornealem Gewebe ($n = 1,376$) als hauptbrechendes Element mit einer Brechkraft von ca. 43 dpt [Atc00]. Dem bereits 1909 von Gullstrand entwickelten vereinfachten Augenmodell folgend, besitzt das gesamte Auge in Ruhelage etwa 59 dpt und bei Nahsicht ca. 71 dpt Brechkraft [Gul09b]. Dabei besitzen sowohl das Kammerwasser der Vorderkammer ($n = 1,336$) als auch der Glaskörper ($n = 1,337$) einen ähnlichen Brechungsindex wie Wasser ($n = 1,334$). Die Linse wird im Gullstrand-Modell in Kern und Kortex mit je fest definierten Krümmungen und Brechungsindizes unterteilt. Das Modell spiegelt je-

doch nicht den heute bekannten Wissensstand der altersabhängigen gradientenförmigen Brechungsindexverteilung [Jon05] der Linse wider. Aufgrund ihres komplexen Aufbaus und ihrem Beitrag zum Akkommodationsprozess wird eine detaillierte Beschreibung des Brechkraftbeitrages der Linse im Folgenden gesondert beschrieben.

3.1.1 Die Augenlinse

Die Augenlinse besitzt eine bikonvexe Form, wobei die hintere Fläche stärker als die vordere gekrümmt ist. Größe, Form und Gewicht der Linse sind altersabhängig und nehmen im Laufe des Lebens zu [Fre85]. Die Augenlinse ist ein rein epitheliales Organ. Sie besitzt daher weder Nerven noch Gefäße und wird nur über das Kammerwasser mit Nährstoffen versorgt. Innerhalb der Linse werden die Nährstoffe durch das Na^+ - K^+ -ATPase (Natrium-Kalium-Ionenpumpen) getriebene Zirkulationssystem verteilt, bei dem der Volumenstrom an beiden Polen in die Linse eindringt und sie am Äquator verlässt [Mat07]. Der Aufbau und die Funktionsweise der Linse sind durch ihre fetale Entwicklung geprägt.

Die Augenlinse entsteht sehr früh in der embryonalen Entwicklungsphase des Menschen. Etwa einen Monat nach der Befruchtung bildet sich das sogenannte Linsenbläschen. Während sich die Zellen am anterioren Pol des Bläschens zu Epithelzellen entwickeln, differenzieren sich die Zellen am posterioren Pol zu den ersten primären Faserzellen, die langsam zum vorderen Pol hin wachsen [Hil08, Aug08a]. Gleichzeitig entsteht an der Außenseite der Linse als Basalmembran die Linsenkapsel [Fre85]. Nach ca. zwei Monaten ist die Entwicklung des embryonalen Linsenkerns abgeschlossen. Anschließend wächst die Linse durch einen einzigartigen Prozess weiter (siehe Abbildung 3.2). Es findet eine starke Zellteilung der Epithelzellen im Keimbereich statt und die neuen Epithel-

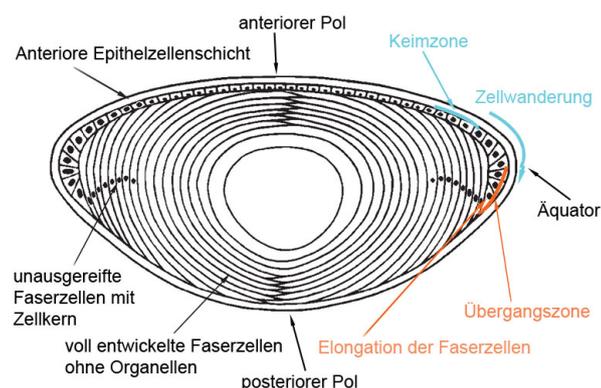


ABBILDUNG 3.2: Schematische Darstellung des Faserzellwachstums in der Linse [Aug08a].

zellen migrieren entlang der Kapsel über den Äquator in die Übergangszone im posterioren Bereich der Linse. Dort angekommen, differenzieren sich die Epithelzellen zu sekundären Faserzellen, wobei sie einen langen Zellfortsatz bilden. Die neuen Faserzellen legen sich über die existierenden Faserzellen, die ins Innere zum Kern hin verdrängt werden. Dieses von außen nach innen stattfindende

de Wachstum wird auch appositionelles Wachstum genannt. Anschließend verlieren die Faserzellen ihren Zellkern und ihre Organellen und somit die Fähigkeit, sich zu teilen. Bei der Geburt ist die Bildung des den Embryonalkern umschließenden Fetalkerns abgeschlossen [Czy95, Aug08a]. Das Wachstum der Linse ist jedoch nicht beendet und hält auch beim Erreichen des Erwachsenenalters nicht an. Neue sekundäre Linsenfaser werden ein Leben lang gebildet. Zunächst reichen die bis zu mehreren Millimeter langen Fasern von Pol zu Pol und bilden an ihren Enden die sogenannten Linsennähte. Bei einer jungen Linse zeigen die Linsennähte eine einfache y-Konfiguration auf; die neuen Faserschichten eines Erwachsenen besitzen hingegen eine komplizierte Anordnung der Linsennähte [Tay96, AlG01, Kus04]. Die Regionen, in denen sich die Linsennahstruktur verändert, scheinen mit den sogenannten Diskontinuitätszonen übereinzustimmen [Kor94]. Dieser schichtförmige Aufbau der Linse führt zu einem Brechungsindexgradienten über das ganze Linsenvolumen. Dabei ist der Brechwert an der Kapsel mit $n = 1,371$ am geringsten und steigt zur Mitte, dem Kern der Linse (*Nucleus*), mit $n = 1,418$ stark an [Jon05].

Die Linsenfaser besitzen eine hexagonale Querschnittsform. Die Breite einer Faser liegt bei 8 - 12 μm , bei einer Höhe von ca. 2 μm . Die Linsenfaser sind durch kleine Ausstülpungen und komplementäre Einbuchtungen innerhalb der Fasermembran, den sogenannten „*Balls and Sockets*“ oder „*Ridges and Grooves*“, eng miteinander verzahnt [Tay96, Czy95]. Der Spalt zwischen zwei Fasern beträgt nur etwa 10 - 20 nm und schränkt den extrazellulären Raum innerhalb der Linse auf etwa 1 % des Linsenvolumens ein [Czy95].

3.1.2 Der Halteapparat der Augenlinse

Die Linse liegt locker in einer Vertiefung (*Fossa hyaloidea*) des Glaskörpers und wird durch die Zonulafasern am Ziliarkörper aufgehängt (siehe Abbildung 3.3). Der Ziliarkörper besteht aus einem ebenen Teil (*Pars plana*) und einem faltig aufgeworfenen Teil (*Pars plicata*), der durch seinen äußeren

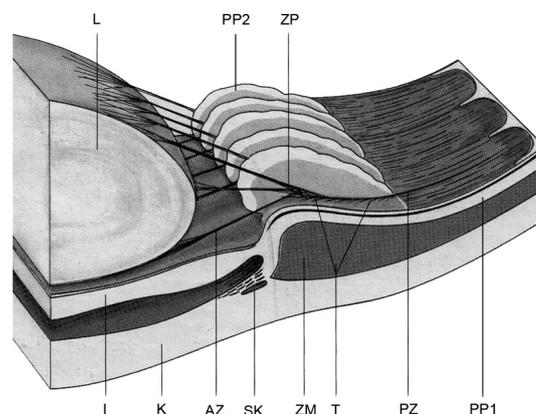


ABBILDUNG 3.3: Übersicht des Halteapparates der Linse im Augapfel nach Rohen [Roh79]. AZ=anteriore Zonulafaser, K=Kornea, ZM=Ziliarmuskel, I=Iris, L=Linse, ZP=Zonular Plexus, PZ=posteriore Zonulafasern, SK=Schlemmscher Kanal, T=Zugfasersystem, PP1=*Pars plana*, PP2=*Pars plicata* mit Zonulafortsätzen.

Muskelanteil deutlich dicker ist und die Ziliarfortsätze beinhaltet [Sck06]. Die elastischen Zonulafasern bestehen aus Mikrofibrillen, die sich meist zu Bündeln zusammenfinden [Bek99]. Der Zonulafaserkomplex wird in zwei Abschnitte unterteilt (siehe Abbildung 3.3): Die posterioren Zonulafasern entspringen der *Pars plana* etwa 0,5 - 1,0 mm anterior der *Ora serrata*, dem Übergang von der *Pars Plana* in die Netzhaut. Sie verlaufen entlang der *Pars plana* in die 70 bis 80 radiär ausgerichteten Ziliarfortsätze [Roh69, Roh79]. In den Verbindungszonen an den Ziliarfortsätzen und der Linsenkapsel fächern sich die Faserbündel in die einzelnen Faserfibrillen auf. Von den Ziliarfortsätzen aus greifen die anterioren Zonulafasern in einem 3 mm langen Band vor (anterior) und hinter (posterior) dem Linsenäquator an. Obwohl die Fasern über das gesamte Band verteilt sind, können drei Hauptfaserzugstränge (ein anteriorer, ein äquatorialer und ein posteriorer Strang) ausgemacht werden [Lud01]. Vereinzelt verlaufen auch Fasern direkt von der *Pars plana* zur Linse. Zusammenfassend stellt das Zonulafasersystem eine komplexe dreidimensionale Struktur dar, die in einem jungen Auge eine optimale Kraftübertragung zwischen Ziliarmuskel und Linse ermöglicht (siehe Abbildung 3.4).



ABBILDUNG 3.4: REM Aufnahme des Halteapparates der Linse [Ber06]; L=Linse, CB=Ziliarkörper und Zonulafasern.

3.2 Akkommodation

Seit vor ca. 400 Jahren von Scheiner [Dax92] ein aktiver Mechanismus des Auges zum Fokussieren von Nah- auf Fernsicht nachgewiesen wurde, steht der sogenannte Akkommodationsprozess unter wissenschaftlicher Beobachtung. Obwohl heutzutage ein fast einheitlicher Konsens über den grundlegenden Ablauf des Akkommodationsprozesses herrscht, sind einige Details, besonders in Bezug auf die im Alter auftretenden Veränderungen, die zum Akkommodationsverlust führen, nicht vollständig verstanden. Allgemein akzeptiert ist, dass eine mögliche Änderung der Bulbuslänge sowie der Krümmungsradien der Hornhaut nicht ausreichen, um die Akkommodationsbreite eines jungen Menschen zu realisieren [You01, Gar97b]. Die Refraktionsänderung des Auges wird durch die Konfigurationsänderung der Linse, ausgelöst durch die Kontraktion des Ziliarmuskels, verursacht. [Hel55, Fin25, Fin37, Roh69, Fis88, Gla98]. Werden Objekte aus der Ferne scharf abgebildet, wird von Fernakkommodation gesprochen; dabei entspricht die Gesamtbrechkraft des Auges 59 dpt. Die Linse befindet sich dabei in ihrer unakkommodierten flachen Konfiguration mit einem Brechkraftbei-

trag von etwa 19 dpt [Gul09b]. Im nahakkommodierten Zustand steigt der Anteil der Brechkraft der Linse auf 33 dpt an. Dies entspricht einer Gesamtbrechkraft des Auges von etwa 71 dpt [Gul09b], so dass Gegenstände bis zu 14 cm vor dem Auge scharf abgebildet werden können.

Bereits 1855 publizierte Hermann von Helmholtz seine klassische, bis heute akzeptierte Beschreibung des Akkommodationsprozesses [Hel55], die seither durch weitere Wissenschaftler bestätigt und erweitert wurde [Gul09a, Fin25, Fin37, Roh69, Fis88, Gla98]. Helmholtz' Modell basiert auf der Annahme, dass sowohl die Linsenkapsel als auch die Linse elastisch sind. Würden keine äußeren Kräfte wirken, würde die Linsengeometrie allein durch die Balance der elastischen Kräfte, der Rückstellkraft der Linsenkapsel und der Eigenelastizität des Linsengewebes, bestimmt. Die Linse befände sich so in ihrer voll akkommodierten Form und besäße die größte Brechkraft [Fin25, Fis69b, Fis69a]. Da sie mittels der Zonulafasern am Ziliarkörper aufgespannt ist, kann die Linse sich nur soweit zusammenziehen, wie es die Vorspannung durch die Zonulafasern zulässt [Fin37, Roh79, Gla99b].

Vereinfacht lässt sich der Akkommodationsvorgang nach der anerkannten Theorie von Helmholtz wie folgt beschreiben: Ist der ringförmige Muskel im Ziliarkörper entspannt, liegen die Ziliarfortsätze, an denen sich die Ansatzpunkte der Zonulafasern befinden, auf einem vergleichsweise großen Durchmesser. Somit bringen die anterioren Zonulafasern durch die Zugkräfte der posterioren Fasern eine starke Spannung auf die Kapsel auf und strecken die Linse [Roh69]. Die Linse ist flach und ermöglicht die Fernsicht (siehe Abbildung 3.5 oben). Wenn der Ziliarmuskel kontrahiert, bewegen sich die Ziliarfortsätze leicht vorwärts und nach innen zur Linse [Bac00, Sta02] (siehe Abbildung 3.5 unten). Dies lockert die Zugspannung der anterioren Zonulafasern und ermöglicht, getrieben durch die Rückstellkraft der Linsenkapsel, dass die Linse ihrer natürlichen akkommodierten sphärischen Form für die Nahsicht entgegenstrebt [Fin37, Fis88, Gla99b]. Eine detaillierte Beschreibung lässt sich u.a. bei Weale [Wea63] oder Atchison [Atc95] nachlesen.

Ein junger Erwachsener von etwa 30 Jahren besitzt beispielsweise bei 8 dpt Akkommodation einen Linsendurchmesser von $8,79 \pm 0,15$ mm sowie eine Linsendicke von $4,01 \pm 0,21$ mm [Str99]. Die Krümmungsradien betragen dabei 7,4 mm an der Vorderfläche sowie $-5,1$ mm an der posterioren Linsenfläche [Dub05]. Durch das Strecken der Linse im unakkommodierten Zustand wächst der Durchmesser auf $9,37 \pm 0,08$ mm an. Die Abnahme der anterior-posterioren Linsendicke zu $3,34 \pm 0,15$ mm geht damit einher [Str99]. Erwartungsgemäß erfolgt eine Zunahme der Krümmungsradien zu 11,9 mm und $-6,1$ mm [Dub05]. Je nach Autor und angewandter Messmethode variieren die ermittelten Werte für die Linsengeometrie sowie deren auftretende Veränderungen während der Akkommodation [Gul09b, Str99, Gar97a, Gla99a, Dub01, Man04, Dub05, Rsl06]. So liefert beispielsweise das vereinfachte Gullstrand-Modell Krümmungsradien von 5,3 mm und $-5,3$ mm für den akkommodierten und 10,0 mm und $-6,0$ mm für den deakkommodierten Fall. Glasser und Campell [Gla99a] hingegen geben für eine 30-jährige akkommodierte Linse 6,36 mm für den anterioren Krümmungsradius bzw. $-4,74$ mm für den posterioren an. Neben der Abhängigkeit der ermittelten Größen von der Messmethode [Sc103] können die in der Literatur gefundenen Abweichungen auch durch die natürlichen Schwankungen des biologischen Systems Auge erklärt werden.

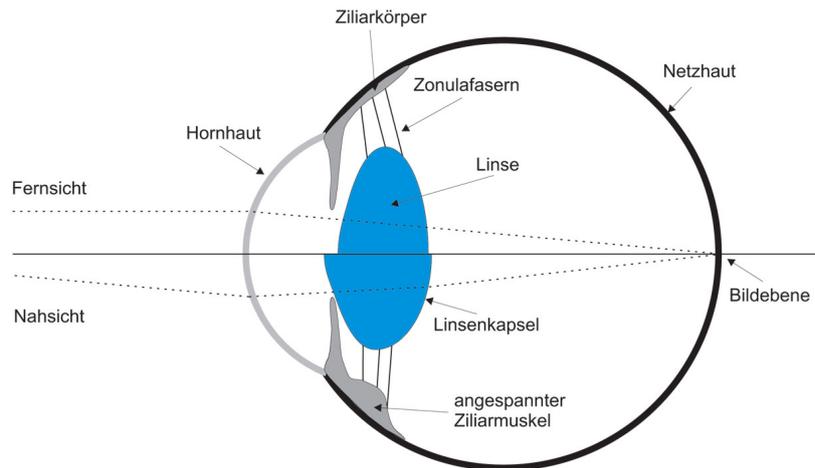


ABBILDUNG 3.5: Schema der Akkommodation. Oben: Fernakkommodiertes Auge: Der Ziliarmuskel ist entspannt, die Zonulafasern und die LinsenkapSEL sind gespannt. Die Linse ist somit abgeflacht. Ferne Gegenstände können scharf auf der Netzhaut abgebildet werden. Unten: Nahakkommodiertes Auge: Der Ziliarmuskel ist angespannt und verdickt, die Zonulaansatzpunkte nach vorne und innen verschoben. Dies bewirkt eine Relaxation der Zonulafasern und ermöglicht es der LinsenkapSEL, die Linse in ihre stärkere sphärische Geometrie zu bringen. Die Folge ist eine Erhöhung der Brechkraft der Linse. Nahe Objekte können scharf auf der Netzhaut abgebildet werden.

Neben dieser vereinfachten Darstellung des Akkommodationsprozesses soll im Folgenden auf einige Aspekte dieses Prozesses detaillierter eingegangen werden.

Im unakkommodierten Zustand üben die anterioren Zonulafasern eine Zugkraft von 0,1 N auf die LinsenkapSEL aus [Bur02], um der Linse ihre abgeflachte (oblate) Form zu geben. Dieser Zug lässt durch die Kontraktion des Ziliarmuskels nach, da sich der Masseschwerpunkt des Ziliarkörpers etwa um 0,13 mm konzentrisch nach innen und nach vorne bewegt. Die Bewegung der Ziliarfortsätze kann mit bis zu 0,5 mm durchaus größer sein [Bac00, Sta02]. Ohne den Zug der Zonulafasern reicht die Rückstellkraft der LinsenkapSEL, die einen Elastizitätsmodul von etwa $1,5 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ [Fis69a, Kra03] besitzt, aus, um die Linse in eine stärker ausgeprägte sphärische Kontur zu formen. Durch die Verschiebung der Zonulafaseransätze am Ziliarfortsatz und das Zusammenziehen des Kapselsacks bewegt sich der anteriore Linsenpol bei einem Stimulus von 8 dpt mit etwa 0,2 mm doppelt so weit nach vorne wie der posteriore Pol nach hinten. Dementsprechend verschiebt sich der Schwerpunkt der Linse zur Hornhaut und die Vorderkammertiefe nimmt ab [Dre97, Bai04b, Vil05, Ost06]. Aufgrund von Scheimpflugaufnahmen des Akkommodationsvorganges gibt es zudem Indizien dafür, dass die axiale Dickenzunahme der Linse durch die axiale Zunahme der Dicke des Linsenkerns bedingt ist [Kor97, Dub03].

Neben der geometrischen Veränderung der Linse während der Akkommodation treten im Inneren der Linse Umschichtungen und Formveränderungen der Linsenfasern auf [Bek99]. Sie verursachen eine zusätzliche Änderung des Brechwertes der Linse. Die erste Erklärung für diese sogenannte innere Akkommodation lieferte schon Gullstrand 1909 mit seinem zweischaligen Linsenmodell aus Kern und Kortex mit je unterschiedlichem Brechungsindex [Gul09b]. Nach heutigem Verständnis liegt im Inne-

ren der Linse, den schalenförmig angeordneten Linsenschichten folgend, ein Brechungsindexgradient vor, wobei der Brechungsindex von der Linsenkapsel zum Kern hin ansteigt [Gar97a, Mof02, Jon05]. Eine Verformung der einzelnen Linsenschalen, die konform zu der äußeren Verformung ist, führt letztendlich zur Veränderung des Brechungsindexgradienten und unterstützt die Brechkraftänderung der Linse.

Neben diesen zwei Hauptfaktoren der Akkommodation gibt es noch untergeordnete Einflüsse auf den Akkommodationsvorgang. Durch die Anspannung des Ziliarmuskels kann eine Hornhautdeformation erzeugt werden, die bei maximaler Akkommodation bei etwa 0,6 dpt liegt [Stl03, Yas03]. Auch der Iris und dem Glaskörper [Col86] werden zur Akkommodation beisteuernde Eigenschaften zugesprochen, jedoch ist ihr Einfluss sehr gering, da auch Aniridie- [Gra61] und Vitrektomiepatienten akkommodieren können [Fis83]. Die Irisöffnung (Pupillengröße) beeinflusst die Akkommodation nur subjektiv, da ein geringer Pupillendurchmesser allgemein die Tiefenschärfe an der Netzhaut erhöht [Chr08], so dass von Pseudoakkommodation gesprochen wird. Die Aberrationen des Auges hingegen sind beeinflusst vom Akkommodationsvorgang. Der Astigmatismus beispielsweise verändert sich um 0,04 dpt pro Dioptrie Akkommodation [Rad07]. Aberrationen höherer Ordnung haben hingegen einen untergeordneten Einfluss [Chr08].

Diese detaillierten Beiträge zum Akkommodationsprozess unterstützen und ergänzen die ursprüngliche Helmholtz-Theorie. Zu erwähnen ist hier, dass dieser Theorie die Akkommodationstheorie von Tscherning [Tsc24] gegenübersteht. In den 1990er-Jahren wurde sie von Schachar erneut aufgegriffen und mit experimentellen Untersuchungen sowie Simulationen bestärkt [Scr93a, Scr93b, Scr94]. Nach diesem Modell werden durch die Kontraktion des Ziliarmuskels die anterioren Zonulafasern nicht entspannt, sondern im äquatorialen Bereich stärker gespannt. Dies führt zu einer Abflachung der peripheren Linsenregion, einhergehend mit einem Aufwölben des zentralen Bereichs und somit zu einer Brechkraftzunahme. Geometrisch betrachtet kann dies nur zu einem größeren Linsendurchmesser und einer verringerten Linsendicke während der Akkommodation führen. Dieser Hypothese widersprechen Arbeiten diverser Autoren [Fin37, Bro73, Dre97, Wil97, Str99, Gla99a, Bur02, Dub05, Ros06, Her07].

Nach der detaillierten Beschreibung der Mechanik des Akkommodationsprozesses folgt eine kurze Darstellung der neuroanatomischen Aspekte der Akkommodation. Der Reiz zu einer nötigen Akkommodation wird durch die Unschärfe des retinalen Bildes, welches im visuellen Kortex des Gehirns verarbeitet wird, gegeben. Die Entscheidung zur Akkommodation wird dort getroffen und an die Oculomotoriuskerne, die die Motorik des Auges steuern und an denen auch der Edinger-Westphal-Kern angrenzt, geleitet. Von dort gelangen die Reize zur Stimulation des Ziliarmuskels über den dritten kardinalen Nerv zum Ziliarkörper [Atc95, Bek99]. Ein Akkommodationsreiz benötigt in etwa eine Reaktionszeit von 300 ms, gefolgt von einem weiteren Zeitintervall von 1000 ms, bis eine stabile Fokuslage auf dem neuen Level erreicht ist [Heo99, Kas03, Kas05]. Zudem ist die Akkommodationsreaktion abhängig von der Helligkeit [Cam54, Joh76, Bek99]. Ist es so dunkel, dass nur noch die Stäbchen aktiv sind, findet keine aktive Akkommodation mehr statt [Joh76].

3.3 Presbyopie

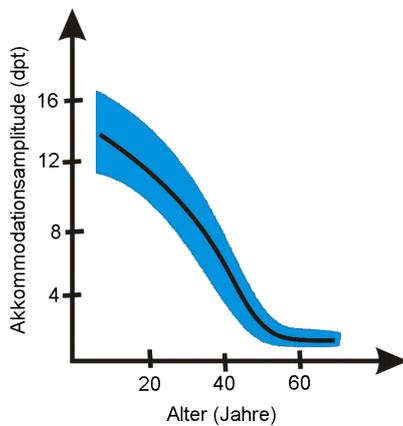


ABBILDUNG 3.6: Altersabhängige Akkommodationsamplitude des Menschen nach Duane [Dua22].

Presbyopie bezeichnet den im Alter auftretenden Verlust der Fähigkeit zur Nahakkommodation. Im Alltag bemerkbar macht sich dieser Defekt, wenn das Lesen in der gewohnten Position von ca. 30-40 cm Entfernung vor dem Auge nicht mehr möglich ist. Gewöhnlich tritt dies in der fünften Lebensdekade auf. Von Altersweitsichtigkeit oder Presbyopie wird gesprochen, wenn die Akkommodationsamplitude unter 3 dpt sinkt [Wea63, Mir79]. Beim Erreichen des 65. Lebensjahres besitzen die meisten Menschen nur noch eine Pseudoakkommodation von 1 dpt [Kor89, Ost04a]. Der Verlust der Akkommodationsfähigkeit tritt jedoch nicht plötzlich auf, sondern ist ein von Geburt an schleichender Prozess. Ein Kind besitzt gewöhnlich eine Akkommodationsamplitude von 12 - 16 dpt, ein junger Erwachsener nur noch von 10 dpt. Die altersabhängige Akkommodationsfähigkeit ist in Abbildung 3.6 veranschaulicht [Dua22]. Andere Autoren ermittelten fast deckungsgleiche Verläufe der Akkommodationsfähigkeit [Mir79, Brü86, Kor89, Ost04a, Kla06]. Leichte Unterschiede können durch die Methodik der Messung der Akkommodationsamplitude erklärt werden. So wird bei subjektiven Messmethoden (bspw. Nahsichttests) eine höhere Amplitude bestimmt als bei einer objektiv ermittelten (bspw. Refraktometer) [Kor89, Wol03, Ost04a].

Obwohl die Akkommodationsamplitude zwischen dem 20. - 40. Lebensjahr drastisch sinkt, bleibt die Geschwindigkeit der Anpassung an einen Akkommodationsstimulus erstaunlicherweise nahezu konstant [Mor04, Heo02, Heo04, Kas06]. So wird von einem leichten Anstieg der Reaktionszeit von 50 - 100 ms auf den Stimulus berichtet [Mor04, Kas06]. Die Zeitspanne zum Erreichen des neuen Akkommodationsniveaus ist jedoch unbeeinflusst vom Alter. Glasser und Kashurirangan berichten ebenfalls von einer konstanten Deakkommodationszeit. Sie verzeichnen jedoch einen Anstieg der Dauer bei der Akkommodation [Kas06].

Des Weiteren tritt zusätzlich ein Anstieg der Aberrationen der Linse im Alter auf [Rad07].

3.3.1 Altersbedingte Veränderungen des Akkommodationsapparates

Der Akkommodationsapparat ist wie der gesamte menschliche Körper dem Alterungsprozess unterworfen. Wie bei allen Körperfunktionen treten im Laufe der Zeit Veränderungen auf. Die Linse besitzt dabei mit ihrem appositionellen Wachstum ein Alleinstellungsmerkmal, wie bereits in Abschnitt 3.1.1 erläutert wurde. Im Folgenden sollen die Auswirkungen des Wachstums, die weiteren Veränderungen des Akkommodationsapparates und ihre Auswirkungen auf die Akkommodationsfähigkeit dargestellt werden.

Die Linse

Am stärksten vom Alterungsprozess betroffen ist die Linse selbst. Durch das ununterbrochene Wachstum von neuen Linsenfasern und der nicht eintretenden Apoptose gewinnt die Linse an Volumen und Masse [Gla99a, Kor04, Ros06]. Das Gewicht der Linse steigt jährlich um etwa 1,33 mg an [Gla99a]. *In vitro* Messungen der Linsengeometrie geben Aufschluss über die akkommodierte Form der Linse, während die deakkommodierte Form nur *in vivo* bestimmt werden kann. In Tabelle 3.1 sind die im Alter auftretenden Größenänderungen der anterior-posterioren Linsendicke und der Krümmungsradien aus zwei aktuellen Studien zusammengestellt [Kor04, Ros06]. Sowohl die Linsendicke wie auch der vordere Krümmungsradius steigen im akkommodierten Zustand mit dem Alter an. Der posteriore Radius verändert sich nur geringfügig oder bleibt konstant. Die Abnahme des anterioren Krümmungsradius' im deakkommodierten Zustand müsste, wenn nur die geometrischen Abmessungen der Linse

TABELLE 3.1: Altersabhängige Linsengeometrie nach Rosen (*in vitro*, voll akkommodiert) [Ros06] und Koretz (*in vivo*, deakkommodiert) [Kor04].

Parameter	akkommodiert	deakkommodiert
antere-posteriore Linsendicke [mm]	$0,0123 \cdot \text{Alter} + 3,97$	$0,0193 \cdot \text{Alter} + 2,944$
anterioren Krümmungsradius [mm]	$0,046 \cdot \text{Alter} + 7,5$	$-0,0759 \cdot \text{Alter} + 13,949$
posterioren Krümmungsradius [mm]	$-5,5$	$-0,0078 \cdot \text{Alter} - 5,368$

betrachtet würden, zwangsläufig zu einer Zunahme der Brechkraft führen. Dies wird als Brownsches Linsenparadoxon bezeichnet. Jedoch hat das ununterbrochene Wachstum der Linsenfasern nicht nur Einfluss auf die Geometrie der Linse, sondern ihre Fasern werden hierdurch auch dichter gepackt und komprimiert [Tay96, AIG01]. Dies hat zwei unterschiedliche Auswirkungen: Zum einen verändern sich die mechanischen Eigenschaften, resultierend in einer Abnahme der Deformationsfähigkeit der Linse [Fis71, Pau91, Gla99a, Hey04, Wee07a] und zum anderen treten Veränderungen der optischen Dichte innerhalb der Linse auf [Mof02, Jon05].

Durch die Komprimierung der Linsenfasern wird das Linsengewebe optisch homogener. Der in einer jungen Linse kontinuierliche Brechungsindexgradient bildet im fortschreitenden Alter in äquatorialer als auch sagittaler Richtung mittig ein Plateau (siehe beispielhaft in äquatorialer Richtung in Abbildung 3.7) [Mof02, Jon05, Aug08b]. Die Region, in der der Brechungsindex sich verändert, wandert in die Linsenperipherie, während er im Inneren konstant bei $n = 1,42$ und an der Kapsel bei $n = 1,37$ bleibt [Jon05]. Dies hat zur Folge, dass der Anteil der Brechkraftänderung bei der Akkommodation durch das Brechungsindexgradientenprofil sinkt. In Konkurrenz des Zunahmens der Brechkraft aufgrund der Geometrieänderung und des Absinkens verursacht durch die Änderung des Brechungsindexgradienten überwiegt letzteres und erklärt das Brownsche Linsenparadoxon. Der Anstieg des Brechungsindex im Inneren der Linse wird durch eine vermehrte γ -Kristallin-Konzentration innerhalb der Linsenfasern verursacht [Bek99]. Zudem erklärt der starke Brechungsindexgradient am Linsenrand die im Alter ansteigenden sphärischen Aberrationen [Gla98].

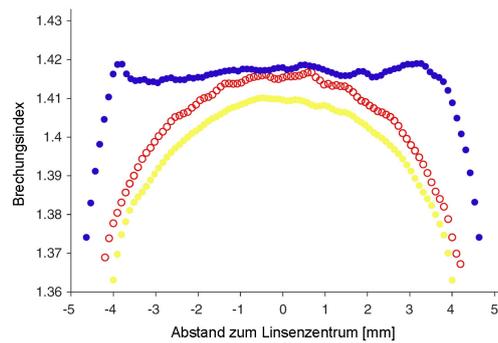


ABBILDUNG 3.7: Veränderung des Brechungsindexgradienten innerhalb der Linse mit fortschreitendem Alter (*gelb*: 7 Jahre, *rot*: 27 Jahre, *blau*: 82 Jahre) entlang der äquatorialen Achse [Aug08b].

Mechanisch führt die fortschreitende Komprimierung der Linsenfasern zur Verhärtung (*Sklerose*) des Linsengewebes. Der Elastizitätsmodul der Linse steigt mit zunehmendem Alter, so dass für eine Verformung des Linsengewebes eine immer höhere Kraft aufgebracht werden muss. Die Messung des orts aufgelösten Elastizitätsmoduls des Linsengewebes bereitet Schwierigkeiten. Die in der Literatur zu findenden Werte variieren stark und hängen von der gewählten Messmethode ab [Fis71, Pau91, Gla99a, Hey04, Wee05, Wee07a]. Allgemein bestätigt ist, dass bei Kindern und jungen Erwachsenen bis zu einem Alter von etwa 30 Jahren das Linsengewebe im Bereich des Nukleus weicher als im ihn umgebenden Kortex ist (siehe Abbildung 3.8) [Fis71, Hey04, Wee07a]. Im Alter von 40 Jahren liegt in etwa eine homogene Verteilung der Steifigkeit der Linse vor. Mit zunehmendem Alter überwiegt dann die Festigkeit im Inneren [Hey04, Wee07a]. In der Studie von Heys [Hey04], in der der Elastizitätsmodul durch den Widerstand des Linsengewebes auf den Druck einer Metallspitze ermittelt wird, wird für einen jungen Erwachsenen (20 Jahre) im Kern eine Steifigkeit von $0,05 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ und in der Linsenperipherie von $0,07 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ angegeben. Für einen 62-Jährigen steigt der Elasti-

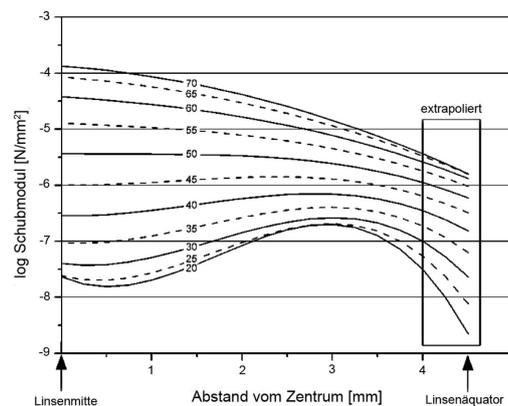


ABBILDUNG 3.8: Veränderung des Schubmoduls G innerhalb der Linse mit ansteigendem Alter [Wee07a]. Der Schubmodul G ist mit dem Elastizitätsmodul E über $E = 3G(1 + \nu)$ verknüpft. In einem fast inkompressiblen Körper wie der Linse wird die Poissonzahl ν mit 0,499 angenommen. Somit entspricht der Elastizitätsmodul in etwa dem Viereinhalbfachem des Schubmoduls.

zitätsmodul um 2 - 3 Größenordnungen auf $54,0 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ im Kern und $7,5 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ am Rand an. Fisher [Fis71] ermittelte hingegen mit Rotationsexperimenten einen für die gesamte Linse repräsentativen Elastizitätsmodul von $1 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ für einen 20-jährigen und $3 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ für einen 60-jährigen Menschen.

Die Linsenkapsel

Die die Linse umschließende Linsenkapsel durchläuft ebenfalls eine altersabhängige Veränderung [Kra97, Fis69a, Kra03]. Ähnlich wie die Linse wächst die Kapsel im Bereich des anterioren Pols fast ein Leben lang. Sie besitzt bei Geburt eine Dicke von etwa 8 - 15 μm und erreicht im Alter von 60 Jahren etwa die doppelte Stärke von 15 - 30 μm [Fis69a, Kra97]. Nach dem 60. Lebensjahr ist ein geringfügiger Rückgang der anterioren Linsenkapselstärke zu verzeichnen. Die posteriore Kapseldicke verbleibt hingegen konstant.

Die maximale Spannungsbelastung der Kapsel wird in der Literatur kontrovers geschildert. Fisher stellte eine in jedem Alter bei etwa 30 % Dehnung auftretende maximale Spannungsbelastung fest, die zwischen $6 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ bei Kindern und $1,5 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ im hohen Alter [Fis69a] variiert. Krag et al. [Kra97] hingegen berichten von höheren Maximalbelastungen, die bei einer altersabhängigen maximalen Dehnung auftraten. So ist es möglich, eine junge Kapsel bis zu 100 % zu dehnen, bei einer auftretenden maximalen Spannung von $35 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$. Im Alter von 60 Jahren beträgt die maximale Spannung noch $15 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ bei einer maximalen Dehnung von 65 %. Bei 30 % Dehnung, die bei Fisher als Maximalwert dargestellt wird, konnten Krag et al. in den ersten 35 Lebensjahren einen altersabhängigen Anstieg der Spannung von $0,2 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ auf $1,1 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ der Kapsel feststellen. Anschließend tritt ein geringer Rückgang der Spannungserhöhung auf [Kra97]. Beim Akkommodationsvorgang treten Dehnungen der Linsenkapsel bis maximal 10 % auf. Auch hier ist ein Anstieg bis zum 35. Lebensjahr und anschließend ein leichter Abfall zu verzeichnen [Kra03].

Bei gleichbleibender Krafteinwirkung sinkt die Dehnungsfähigkeit der Kapsel bis zum 35. Lebensjahr auf etwa ein Fünftel ab, bleibt jedoch anschließend konstant [Kra03]. Daraus lässt sich schließen, dass der Beitrag der Veränderung des Kapselsacks nur einen geringen Einfluss auf den vollständigen Verlust der Akkommodationsfähigkeit haben kann. Indirekt scheint die Kapsel jedoch am Rückgang der Akkommodationsfähigkeit beteiligt zu sein, da sie trotz der altersbedingten Veränderungen nicht in der Lage ist, eine Formänderung der alternden Linse zu realisieren. So konnte durch das Entfernen der Linsenkapsel gezeigt werden, dass bei jungen Linsen eine Formänderung in Gestalt einer Abflachung des Linsengewebes festzustellen ist. Bei alten Linsen tritt dies nicht ein [Gla99a].

Die Zonulafasern

Durch das Wachsen der Linse verschieben sich die Ansatzpunkte der Zonulafasern im anterioren Bereich nach vorne [Far79]. Es ist davon auszugehen, dass die Kräfte, die die Zonulafasern auf die Linsenkapsel ausüben, davon beeinträchtigt werden. Dies resultiert in einer möglichen geringeren

Verformbarkeit der vorderen Linsenkapsel und hat somit einen Einfluss auf den Akkommodationsprozess. Die Steifigkeit der Zonulafasern wird mit $0,35 - 1,5 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ angegeben und als altersunabhängig angesehen [Far79, Fis86].

Der Ziliarkörper

Beim Altern durchläuft der Ziliarkörper einige morphologische Veränderungen. So ändert sich beispielsweise die Zusammensetzung des Ziliarmuskelgewebes. In jungen Jahren besteht es aus gleichmäßig angeordneten, individuellen Muskelfasern und nur sehr wenig Bindegewebe. Mit ansteigendem Alter formen die Fasern Bündel, zwischen denen sich ein zunehmend größerer Anteil an Bindegewebe befindet. Zusätzlich ändert sich die Ausrichtung der Fasern [Pad00]. Gleichzeitig wird der Ziliarmuskel kürzer und die an der inneren Spitze liegende Kante wandert zunehmend inwärts zur Linse [Pad00]. Dies führt zu einer Abnahme des Durchmessers des Ringmuskels [Pad00, Str99]. Diese auftretenden Veränderungen scheinen jedoch nur einen geringfügigen Effekt auf die Konfigurationsänderung während der Akkommodation zu haben. So konnte, obwohl der Zugang zur Kontur des Ziliarmuskels *in vivo* sehr schwierig ist, mit Magnet-Resonanz-Tomographie [Str99, Bac00] und 3D-Ultraschall-Diagnostik [Sta02] gezeigt werden, dass die vor- und inwärts gerichtete Bewegung des Ziliarmuskels auch im Alter erhalten bleibt. Es ist jedoch eine geringfügige Abnahme der Bewegung festzustellen [Str99, Sta02]. Studien von Fisher weisen sogar auf eine Zunahme der Muskelkraft von bis zu 50 % beim Erreichen des 50. Lebensjahres hin [Fis77, Fis86].

3.3.2 Hypothesen zur Ursache der Presbyopie

Zunächst lässt sich festhalten, dass auch im Alter der Ziliarmuskel eine durch einen Akkommodationsreiz ausgelöste, nach vorne und nach innen gerichtete Bewegung ausführt. Eine Entlastung der von den Zonulafasern ausgeübten Spannung auf die Linsenkapsel sollte potenziell vorhanden sein; jedoch verbleibt die Linse in ihrer unakkommodierten Form zur Fernsicht (siehe Abbildung 3.9).

Der Versuch, eine Erklärung für das Ausbleiben der Umsetzung des Akkommodationsstimulus zu finden, ließ vielzählige Theorien über die Presbyopie entstehen. Ganz allgemein wird unterschieden zwischen lentikulären und extralentikulären Theorien. Modelle, die den Verlust der Akkommodation auf die geometrischen oder mechanischen Änderungen der Linse und der Linsenkapsel zurückführen, gehören den lentikulären Theorien an [Atc95]. Werden andere Organe des Akkommodationsapparates als auslösende Faktoren festgelegt, wird von einer extralentikulären Theorie gesprochen.

Zu den lentikulären Theorien gehören die bereits Anfang des 20. Jahrhunderts von Hess [Hes01] und Gullstrand [Gul09a] sowie von Duane [Dua22] und Fincham [Fin37] aufgestellten Modelle. Beide Theorien führen die Entstehung der Presbyopie auf die Verhärtung der Linse zurück. Die Hess-Gullstrand-Theorie postuliert eine gewisse konstante Muskelkraft pro erreichter Dioptrie Akkommodation. Daraus folgt, dass ein Teil der potenziellen Bewegungsmöglichkeit des Ziliarmuskels keine Auswirkung mehr auf die Brechkraftänderung der Linse hat. Eine „Schlaffheit“ der Zonulafasern,

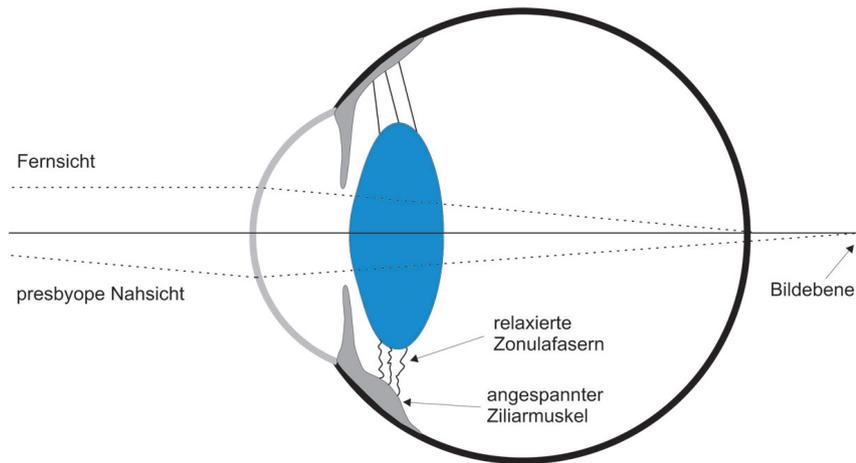


ABBILDUNG 3.9: Schema der Akkommodation im Falle der Presbyopie. Oben: Fernakkommodiertes Auge: Der Ziliarmuskel ist entspannt. Die Zonulafasern und die Linsenkapsel sind gespannt. Die Linse ist somit abgeflacht. Ferne Gegenstände können scharf auf der Netzhaut abgebildet werden. Unten: Nahakkommodiertes Auge: Der Ziliarmuskel ist angespannt und verdickt. Die Zonulaansatzpunkte nach vorne und innen verschoben. Dies sollte eine Relaxation der Zonulafasern ermöglichen und der Linsenkapsel den Freiraum geben, die Linse in ihre stärker sphärische Geometrie zu formen. Jedoch verbleibt die Linse im Falle der Presbyopie in ihrer unakkommodierten Form der Nahsicht. Somit werden nahe Objekte auf einer Bildebene hinter der Netzhaut scharf dargestellt.

beim Versuch eine hohe Akkommodation an presbyopen Patienten zu erreichen, konnte bisher an iridektomierten Affen [Cro06b, Cro06a] sowie durch magnetresonanztomographische Untersuchungen am Menschen gezeigt werden [Str06]. Dem widerspricht, dass beispielsweise Fisher keinen linearen Zusammenhang zwischen Akkommodationsamplitude und Ziliarmuskelfraft feststellte [Fis77]. Die Duane-Finchham-Theorie hingegen vertritt den Standpunkt, dass die Kraft im Alter ansteigt, um eine gegebene Akkommodationsänderung herbeizuführen. Somit ist der Ziliarmuskel maximal kontrahiert, wenn der verbleibende Nahpunkt erreicht ist.

Die geometrischen Modelle, die auch zu den lentikulären Theorien gehören, führen die Presbyopieentwicklung auf die altersbedingten Veränderungen der Kontur und Größe der Linse zurück. Besonders der nach vorne verschobene Ansatzpunkt der anterioren Zonulafasern lässt vermuten, dass eine erhöhte Zugspannung auf den Zonulafasern lastet, die durch die Bewegung des Ziliarmuskels nach innen nicht abgebaut werden kann, so dass ein Zusammenziehen der Linse ausbleibt [Kor86]. Dem entgegengesetzt tritt eine zweite geometrische Veränderung auf. Die Distanz zwischen Linsenäquator und Ziliarfortsätzen sinkt aufgrund des altersbedingten Wachstums von Linse [Ros06] und Ziliarmuskel [Pad00]. Dies hätte eine Abnahme der Spannung der Zonulafasern auf die Kapsel zur Folge. Auch der Formerhalt der alternden Linse nach der Entfernung der Kapsel [Gla99a] spricht gegen die geometrische Theorie.

Die extralentikulären Theorien stützen sich hauptsächlich auf die Schwächung der Ziliarmuskelfraft oder den Elastizitätsverlust der Zonulafasern sowie weitere Bestandteile des Ziliarkörpers [Atc95]. Zum Teil basieren diese Theorien auf Studien, die an Primaten, die einen ähnlichen Akkommoda-

tionsapparat wie der Mensch besitzen, durchgeführt wurden [Nei90, Cro98]. Es gibt jedoch auch außergewöhnliche Theorien, die beispielsweise der Verflüssigung des Glaskörpers einen Anteil am Akkommodationsverlust zuschreiben [Col86].

Unter Einbeziehung aller altersbedingten Veränderungen des Akkommodationssystems und der vielfältigen Theorien besteht heutzutage Konsenz darüber, dass nicht ein einzelnes Organ, sondern das Zusammenspiel aller für die Entwicklung der Presbyopie verantwortlich ist [Atc95, Gla01, Chr08]. Während einige Details weiterhin unklar erscheinen, unterstützt ein Großteil der bekannten Indizien, die Auffassung, dass das anhaltende Linsenwachstum und die damit einhergehenden viskoelastischen Gewebeveränderungen die Hauptursache der Presbyopieentwicklung sind. Jedoch tragen die Veränderungen der anderen Organe zusätzlich zum Verlust der Akkommodation bei. Die Degeneration vieler Elemente des Akkommodationssystems ist auch nach dem Verlust der Akkommodationsfähigkeit nicht abgeschlossen [Fis77, Kra97, Gla99a, Hey04, Kor04, Jon05, Ros06, Wee07a], sondern schreitet weiter voran. Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine operative Methode zur Wiederherstellung der Akkommodationsfähigkeit zu beachten.

3.3.3 Behandlungskonzepte zur Presbyopie

Die am weitesten verbreitete und älteste Behandlungsmethode der Altersweitsichtigkeit ist das Tragen einer Lesebrille für die Nahsicht. Modernste Gläsermanufaktur ermöglicht heute individuell angepasste Gleitsichtbrillen, die ein Sehen in Nähe und Ferne ohne Brillenwechsel ermöglichen. Zudem sind bi- oder multifokale Kontaktlinsen handelsüblich. Diese Techniken bieten eine Hilfestellung zur Nah- und Fernsicht. Sie lösen jedoch nicht das eigentliche Problem des Akkommodationsverlustes. Eine permanente Wiederherstellung von 3 - 4 dpt Akkommodationsbreite wäre für ein presbyopes Auge ein wünschenswertes Ziel einer permanenten Behandlungsmethode [Hof04]. Im Folgenden sollen einige neuere Therapiekonzepte vorgestellt und diskutiert werden.

Einen hervorragenden Überblick über die heutigen operativen Behandlungsmöglichkeiten liefert u.a. ein Beitrag von Glasser [Gla08].

Monovision

Ein praktizierter Ansatz für eine permanente Behandlung ist die Monovision. Hierbei wird üblicherweise das nicht dominante Auge durch eine Kontaktlinse oder einen operativen Eingriff künstlich kurzsichtig gemacht und verliert seine Fern-Sehschärfe. Erreicht wird dies zumeist durch einen refraktiven Eingriff. Ähnlich der LASIK (*Laser in situ keratomileusis*) oder PRK (*Photorefractive Keratomy*) wird die Hornhaut aufgestellt, um die Brechkraft des Auges zu erhöhen [Aza03]. Eine zweite Möglichkeit bietet das Einsetzen zweier verschiedener Intraokularlinsen (IOLs) nach einer Grauen Star-Operation (Katarakt), wobei anstelle der Augenlinse eine IOL für die Nah- und eine für die Fernsicht eingesetzt wird [Auf01, Bai04c]. Bei beiden Methoden findet keine dynamische Akkommodationsrestauration statt, und für kleine Details wird weiterhin eine Lesebrille benötigt.

Multifokale Strukturen

Durch fixe bifokale Strukturen in Form von Intraokularlinsen [Auf01, Bai04c] kann das Auge in zwei Weiten scharf sehen, so dass eine sogenannte Pseudo-Akkommodation stattfindet. Der Fokusbereich wird so weit angepasst, dass nun gleichzeitig Bilder aus zwei Entfernungen scharf auf der Netzhaut abgebildet werden und ein Akkommodationseindruck vermittelt wird, da das Gehirn sich das Bild aus der passenden Tiefe sucht. Nachteilig hierbei ist ein leichter Verlust der Sehschärfe und eine Kontrastverminderung in sämtlichen Entfernungen [BiM03].

Erhöhung der Tiefenschärfe

Eine weitere Methode, um eine Pseudo-Akkommodation zu ermöglichen, ist die Tiefenschärfe des Auges zu erhöhen. Dies wird erreicht, indem ein Lochblendenimplantat in die Hornhaut eingesetzt wird [Acu08]. Die erhöhte Tiefenschärfe vermittelt den Eindruck der Akkommodationsfähigkeit.

Akkommodierende Intraokularlinsen

Akkommodierende Intraokularlinsen stellen eine echte dynamische Behandlungsmethode der Presbyopie dar [Küc02, Mas03, Küc04, Lan04]. Nach dem Entfernen des Linsengewebes wird die IOL in den erhaltenen elastischen Kapselsack implantiert. Die Kontraktion des Ziliarmuskels soll nun durch die Spannungsänderung der Zonulafasern und des Kapselsacks auf die IOL übertragen und in eine Translationsbewegung der IOL umgewandelt werden. Prinzipiell gibt es drei Ausführungsarten der akkommodierenden IOL: Einkomponentige [Küc02, Mas03] und zweikomponentige Linsensysteme [McL03, McL07], die die Akkommodation durch die Vorwärtsbewegung einer Optik realisieren. Bei einer optimistisch ausgelegten Vorwärtstranslation von 1 mm kann im einkomponentigen Fall mit einer Akkommodationsamplitude von 1 dpt [Lan03], im zweikomponentigen Fall mit bis zu 2,5 dpt gerechnet werden [McL03, McL07]. Im einkomponentigen Fall konnte in klinischen Studien jedoch insgesamt kein signifikanter Akkommodationsgewinn nachgewiesen werden [Fid07, Men07]. Die dritte Variante der akkommodierenden IOL basiert auf der Idee, dass die Konfigurationsänderung des Kapselsacks in eine Änderung der Krümmungsradien der IOL umgewandelt werden könnte [Ben05, Ben06]. Bisher sind keine Studien bekannt, die über die mögliche Akkommodationsamplitude dieser dritten Variante berichten. Diese Ausführung käme dem natürlichen Verhalten der Linse am nächsten. Herausforderungen der akkommodierenden IOL sind der geringe Bauraum, der innerhalb des Auges vorhanden ist, und der Implementationsvorgang im Auge, der möglichst schonend erfolgen sollte.

Phako-Ersatz

Eine weitere Behandlung, die eine echte dynamische Akkommodation ermöglichen würde, ist der sogenannte Phako-Ersatz [Par86, Nis98]. Zunächst muss das verhärtete Linsengewebe durch eine klei-

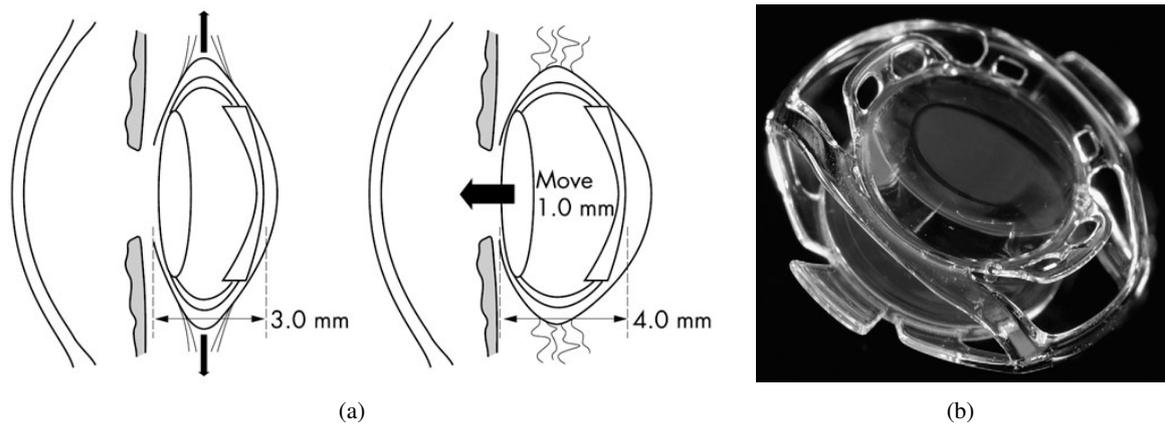


ABBILDUNG 3.10: (a) Prinzip der Funktionsweise einer zweikomponentigen IOL [McL03], (b) Zweikomponentige akkommodierende IOL der Firma *Visiogen* (Synchrony Dual Optic Akkommodative IOL) [McL07].

ne Öffnung im Kapselsack entfernt werden. Der entstehende Hohlraum wird anschließend mit einem viskoelastischen Gel auf Polymerbasis aufgefüllt, dessen mechanische und optische Eigenschaften einer jungen Linse entsprechen. Seit der Publikation des Konzeptes vor etwa 20 Jahren konnte an Primaten gezeigt werden, dass ein Phako-Ersatz prinzipiell möglich ist [Hae94, Koo06]. Bisher bereitet das dichte Schließen des Kapselsacks und das Finden des optimalen Füllstoffes bezüglich der Biokompatibilität und des Brechungsindex immer noch Komplikationen [Koo03, Bai04a].

Weitere Behandlungsansätze

Ein weiteres Behandlungskonzept ist die Methode der „*Scleral Expansion Bands*“ [Scr92], welche ihre Existenz in der Akkommodationstheorie von Schachar (siehe Abschnitt 3.2) begründen. So soll durch die Dehnung der Sclera im Bereich des Ziliarkörpers die verlorengegangene Spannung der Zonulafasern wiederhergestellt werden und eine Akkommodation ermöglichen [Crs00, Wir03]. Da viele Fakten gegen die Akkommodationstheorie von Schachar sprechen [Gla99a, Gla99b, Ost07, Hey04, Wee05], ist nicht von einem langfristigen Erfolg dieser Therapie auszugehen [Maw99, Ost04b].

Zudem gibt es pharmazeutische Ansätze, die Sklerotisierung der Linse zu unterdrücken [Til06, Bez08]. Nachteilig wäre in dem Fall, dass, sofern ein Mittel gefunden würde, die Anwendung bereits vor dem Auftreten der Presbyopie im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter begonnen werden müsste. Daher scheidet dieser Ansatz als effektives Behandlungskonzept im Vorfeld aus [Gla08].

Ein weiterer Behandlungsansatz ist, die Verhärtung des Linsengewebes durch nah-infrarote, kurze Laserpulse aufzubrechen. Die Idee wurde erstmals von Myers und Krueger im Jahre 1998 publiziert [Mye98]. Aus dieser Idee wurde das in dieser Arbeit vorgestellte fs-Lentotomie-Verfahren zum Flexibilitätsgewinn der Linse entwickelt. Daher soll im nachfolgenden Abschnitt ausführlich darauf eingegangen werden.

3.4 Presbyopiebehandlung mittels nah-infraroter Laserpulse

Ende der 1990er Jahre begannen sich ultrakurze Pulse gerade im Bereich der refraktiven Chirurgie als nützliches Werkzeug bei der LASIK zu etablieren [Juh96, Kur98, Lub00]. Durch den nichtlinearen Absorptionsprozess bei der Photodisruption (siehe Abschnitt 2.2.2) ist der Gebrauch von ultrakurzten Laserpulsen nicht nur auf eine oberflächige Anwendung am Auge begrenzt. Myers und Krueger erkannten als erste das mögliche Potenzial und schlugen vor, den auf der Photodisruption beruhenden Schneideffekt auch innerhalb der Linse zu nutzen [Mye98]. Basierend auf dem Helmholtz-Modell der Akkommodation und der Überzeugung, dass der Hauptgrund des Akkommodationsverlustes in der Abnahme der Eigenelastizität des Linsengewebes liegt, schlugen sie zwei Verfahren zur Behandlung mit kurzen, nah-infraroten Laserpulsen vor. Die *Photophako Reduction (PPR)* soll durch das Einbringen vieler Laserpulse und der auftretenden Dekomposition das Linsengewebe verringern. Im zweiten Verfahren, der *Photophako Modulation (PPM)*, sollen die fokussierten Laserpulse genutzt werden, um Mikroperforierungen zu erzeugen, die den Stoffwechsel der Linse verbessern und so einer Verhärtung des Gewebes im Vorfeld entgegen wirken.

Drei Jahre später konnte Krueger anhand einer Studie an 11 extrahierten humanen Linsenpaaren den experimentellen Beweis erbringen, dass sich die Linsen durch das Einbringen einer Schnittstruktur flexibler verhalten [Kru01]. In der Studie wurde im zentralen Bereich der Linse eine aus 100 Laserpulsen bestehende Fläche von 2 - 4 mm Durchmesser gelasert. Hierfür wurde ein Nd:YAG Laser, der Laserpulse im Nanosekunden-Bereich emittiert, verwendet. Die benötigte Pulsenergie, um einen optischen Durchbruch innerhalb der Linsen zu erzielen, lag bei 2,5 - 7,0 mJ. Die Verformbarkeit der gelaserten und ungelaserten Linsen wurde mittels eines Rotationsaufbaus (siehe auch Abschnitt 4.1.3), wie ihn schon Fisher 1971 [Fis71] für seine Experimente verwandte, nachgewiesen. Nachteilig wurde angeführt, dass starke Nebeneffekte auftraten. So wurden eine starke Gasentwicklung, die zu einer Dickenzunahme der Linsen führte, und vereinzelt eine optische Verzeichnung in der Linse festgestellt. Ausgehend von seinen erzielten Ergebnissen schlägt Krueger vor, für eine höhere Präzision und Reduzierung der Nebeneffekte ein Femtosekunden-Lasersystem zu verwenden [Kru01].

Dem Vorschlag von Krueger folgend wurde 2003 am Laser Zentrum Hannover e.V. die Forschung mit Femtosekundenlasern zur Behandlung der Presbyopie begonnen und die Grundlagen eines Therapiekonzepts, der *fs-Lentotomie*, entwickelt [Rip03].

3.4.1 fs-Lentotomie

Das Konzept der fs-Lentotomie unterscheidet sich hinsichtlich der ersten Ideen von Myers und Krueger bezüglich der Behandlung der Linse mit kurzen, nah-infraroten Laserpulsen wie folgt: Während Myers und Kruegers Vorschläge der *Photophako Reduktion* und *Photophako Modulation* auf eine Veränderung der Elastizität des Linsengewebes abzielen [Mye98, Kru01], wird bei der fs-Lentotomie der Ansatz gewählt, die Linse als Ganzes flexibler und leichter verformbar zu machen. Dies soll durch gezieltes Einbringen von definierten, dreidimensionalen Schnittgeometrien erfolgen, die Gleitebe-

nen innerhalb des Linsengewebes schaffen und so eine höhere Verformbarkeit ermöglichen [Rip07, Rip08a, Rip08b].

Die Anordnung der Gleitebenen erfolgte zunächst aus der theoretischen Überlegung heraus, dass in einem rotationssymmetrischen Körper eine Verformbarkeit entlang aller Hauptachsen des zylindrischen Koordinatensystems erfolgen sollte. Somit ergeben sich als „Elementarbauteile“ eines Schnittmusters, die in Abbildung 3.11 dargestellt sind, (a) frontale konzentrische Flächen (auch Ringe), (b) in die Tiefe reichende Zylinder und (c) radial nach außen und in die Tiefe reichende Flächen. Eine Kombination aller drei (d), das sogenannte „Steering-Wheel“-Muster (siehe auch Abschnitt 4.1.2) [Rip07], wurde in unterschiedlichen Varianten für die meisten Experimente [Rip07, Rip08a, Rip08b], so auch in dieser Arbeit, verwendet.

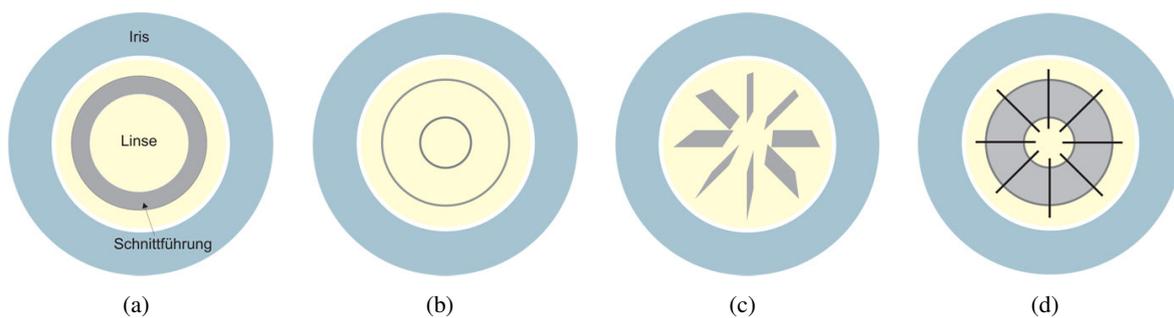


ABBILDUNG 3.11: Mögliche Formen der Schnittmuster innerhalb der Linse: (a) frontale Flächen (Ringe), (b) in die Tiefe reichende Zylinder, (c) radial nach außen verlaufende, in die Tiefe reichende Flächen, (d) „Steering-Wheel“ eine Kombination aller drei Muster [Rip07].

Erste grundsätzliche Untersuchungen zur fs-Lentotomie beschäftigten sich mit der Eruiierung der Schnittparameter, um möglichst präzise und feine Schnitte innerhalb der Linse zu generieren. Diese Experimente wurden mit dem auch in dieser Arbeit benutzen Femtosekundenlasersystem der Firma THALES, Modell BRIGHT, (siehe Abschnitt 4.1.1) und dem dazugehörigen 3D-Scankopf inklusive Fokussieroptik durchgeführt. Beste Schnittqualitäten in den verwendeten jungen Schweinelinsen wurden bei Pulsenergien von etwa $0,8 \mu\text{J}$, bei einem Laserspotabstand von $5 - 6 \mu\text{m}$ transversal und von etwa $40 \mu\text{m}$ axial, erreicht [Rip07, Rip08b]. Besonders hohen Einfluss auf die Güte des Schnittergebnisses hatte ein doppeltes Durchlaufen der Strukturen. Im ersten Durchlauf wird ein doppelter Spotabstand verwendet; ebenso beim erneuten Durchlaufen der Struktur, hier jedoch mit einem Spotabstand Versatz, so dass ein vollständiges Schnittmuster entsteht [Rip07]. Dieser Scanalgorithmus zeigte schon bei der Bearbeitung von kornealem Gewebe eine verbesserte Schnittqualität, da die verbleibende Gasblase am Fokusort weniger Einfluss auf den nachfolgenden Laserpuls hat [Hei03].

Erste Untersuchungen zur Steigerung der Verformbarkeit der Linsen durch die Laserbehandlung wurden an jungen Schweinelinsen durchgeführt. Zur Messung der Flexibilitätsänderung der Linsen wurde - wie ursprünglich von Fisher [Fis71] und auch von Krueger [Kru01] - ein Rotationsaufbau (siehe Abschnitt 4.1.3) verwendet. Hierbei konnte an 30 Linsen gezeigt werden, dass durch die Mikroschnitte eine etwa 21 % höhere Verformbarkeit der Linsen erzielt werden kann [Rip07, Rip08b].

Des Weiteren konnte in nachfolgenden Experimenten der Einfluss der Schnittgeometrie auf die Verformbarkeitssteigerung belegt werden [Rip08b]. So führt beispielsweise eine steigende Anzahl von radial nach außen zeigenden Flächen zu einer erhöhten Verformbarkeit. Wird die frontale Fläche angewinkelt, so dass die Schnittfläche dem Angriffswinkel der Zonulafasern an der Linsenkapsel entspricht, führt dies bei geringeren Kräften zu einer gesteigerten Verformbarkeit gegenüber einer planen Schnittfläche. Bei hoher Rotationsgeschwindigkeit ist dieser Effekt nicht mehr sichtbar [Rip08b].

Parallel zu den *in vitro* Untersuchungen zur Flexibilitätssteigerung wurden die Wundheilungsreaktion sowie andere mögliche Nebenwirkungen der Laserbehandlung der Linse in einer initialen Studie an Kaninchen untersucht. Dazu wurden sechs Kaninchen (New Zealand Albino Rabbits) im Alter von 24 - 30 Monaten jeweils an einer Linse mit dem Femtosekundenlaser behandelt. Direkt nach der Behandlung zeigten sich außer dem eigentlichen Schnittmuster keine Trübungen oder sonstige Auffälligkeiten. Nach einer dreimonatigen Nachuntersuchungszeit konnte bei fünf Tieren keinerlei Einschränkung der Transparenz der Linsen festgestellt werden. Ein Kaninchen entwickelte eine Katarakt, da diese jedoch beidseitig auftrat, ist davon auszugehen, dass diese nicht durch die Laserbehandlung ausgelöst wurde [Kru05, Ger07].

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass das fs-Lentotomie-Verfahren von seinem Ansatz her erfolgsversprechend ist. Dies berechtigt, weitere Untersuchungen durchzuführen, um festzustellen, ob das Verfahren für eine Behandlung am Menschen geeignet sein könnte. Im Rahmen dieser Arbeit werden die bisherigen Experimente aufgegriffen und weitergeführt, um einen nächsten Schritt in Richtung einer möglichen Behandlungsmethode zur Presbyopie zu vollführen.

4 Presbyopiebehandlung mittels fs-Laser

In diesem Kapitel werden die Experimente zur Flexibilitätsänderung von humanen Linsen durch die Applikation von Schnittebenen in das Linsengewebe (fs-Lentotomie) dargestellt. Dabei wird an die bereits am Laser Zentrum Hannover e.V. durchgeführten Vorarbeiten [Rip07, Rip08b] (siehe auch Abschnitt 3.4.1) angeknüpft. Es soll gezeigt werden, dass durch die fs-Lentotomie nicht nur ein Gewinn an Flexibilität bei *in vitro* Schweinelinsen erreicht wird, sondern dass dies insbesondere auch für presbyope, humane Spenderlinsen gilt.

Die Flexibilität der Linse wird dabei sowohl vor als auch nach der Laserbehandlung mittels eines Rotationsversuchs nach Fisher [Fis71], dem so genannten Fisher-Spinning-Test, bestimmt. Neben diesen experimentellen Untersuchungen wird eine theoretische Betrachtung des Akkommodationsprozesses mit Hilfe der Finite-Elemente-Methode (FEM) durchgeführt. Auch hierbei wird der Vergleich zwischen einem nativen Linsenmodell und einem Modell mit appliziertem Schnittmuster gezogen, um einen Nachweis des Anstiegs der Verformbarkeit durch die eingebrachten Laserschnitte zu erbringen.

4.1 Experimente zur Flexibilitätssteigerung

Die Experimente zur Untersuchung der Flexibilitätssteigerung von humanen Spenderlinsen wurden in einer Zeitspanne von etwa 1,5 Jahren bedingt durch die Verfügbarkeit der Spenderlinsen, durchgeführt. Während der gesamten Zeit wurde die im Folgenden beschriebene Versuchsprozedur eingehalten.

4.1.1 Lasersystem und Applikationseinheit

Als Laserquelle für die fs-Lentotomie an den humanen Spenderlinsen wird ein Oszillator-Verstärker-Femtosekundenlasersystem genutzt. Das verwendete System BRIGHT der Firma THALES (Orsay, Frankreich) besteht aus einem Erbium dotierten Faseroszillator der Firma IMRA, der eine mittlere Leistung von 10 mW bei einer Repetitionsrate von 48 MHz und einer Pulsdauer von 100 fs erreicht. Durch eine interne Frequenzverdopplung liegt die Wellenlänge des Seed-Pulses bei 780 nm. Der Seed-Puls wird im Folgenden mittels der *Chirped Puls Amplification* (CPA) in einer zweistufigen Verstärkereinheit hoch verstärkt. Dabei werden sowohl der regenerative Verstärker als auch der *Doublepass*-Verstärker durch einen frequenzverdoppelten Nd:YLF Laser (Neodym gedopter Yttrium Lithium Fluorid-Laser) gepumpt. Der Pumplaser JADE der Firma THALES besitzt bei einer Puls wiederholfrequenz von 5 kHz eine mittlere Leistung von 32 W. Dies ermöglicht eine Ausgangsleistung

des Gesamtsystems von 1,5 W bei einer minimalen Pulsdauer von 125 fs. Die Zentralwellenlänge von 780 nm bleibt erhalten. Die Pulswiederholfrequenz kann durch die Steuerungssoftware des Lasersystems beliebig bis maximal 5 kHz frei gewählt werden. Ein interner Abschwächer ermöglicht zudem die Einstellung der Pulsenergie, so dass das Lasersystem auch die geringen Pulsenergien von wenigen Mikrojoule, die für die Bearbeitung der Linse benötigt werden, liefern kann [Tha01].

Die dreidimensionale Bearbeitung der humanen Linse wird durch die Einkopplung des Laserstrahls in eine 3D-Ablenkeinheit vorgenommen. Die Strahlableitung in der transversalen Ebene (x-y-Ebene) erfolgt durch einen 2-Achsen-Galvanometerscanner (GSI Lumonics, USA). In Kombination mit der verwendeten f- Θ -Optik ($f = 75$ mm, NA = 0,1) wird eine räumliche Positioniergenauigkeit unter einem Mikrometer in einem Bearbeitungsfeld von 9 x 9 mm erreicht. Das Scannen in axialer Richtung erfolgt durch eine mechanische Linear-Achse (M126-DG, Physik Instrumente, Karlsruhe) mit einer Genauigkeit im Submikrometerbereich, in dem die Fixationshalterung der Linse relativ zur fokussierenden Optik bewegt wird. Abbildung 4.1 zeigt den prinzipiellen Aufbau der 3D-Ablenkeinheit.

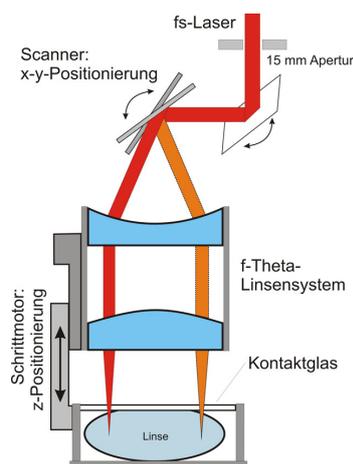


ABBILDUNG 4.1: Prinzipskizze der 3D-Ablenkeinheit zur Presbyopiebehandlung. Der Laserstrahl tritt über eine 15 mm große Apertur in den 2D-Galvanometerscanner ein. Zur Fokussierung der Laserpulse wird eine angepasste f- Θ -Optik verwendet. Der Tiefenscan wird durch die Bewegung des Probenhalters realisiert.

Die Ablenkeinheit und die Fokusgröße sind in einer vorausgehenden Arbeit am LZH ausführlich charakterisiert worden [Rip07]. Die f- Θ -Optik gleicht die durch die Scanspiegel entstehenden Bildfehler aus und ist so an die Laserstrahlquelle angepasst, dass trotz des langen Glasweges der Optik keine durch Dispersion verursachte Pulsverbreiterung auftritt und die Pulsdauer von 125 fs im Fokusbereich erhalten bleibt. Bei einer maximalen Eingangsapertur von 15 mm wurde mittels der Knife-Edge-Methode ein Fokusbereich von $2w_0 = 7,34 \mu\text{m}$ ermittelt [Rip07].

Die Fixationshalterung für die Linsen (siehe Abbildung 4.2) besteht aus einer Vorrichtung, die die Linse gegenüber der Fokussieroptik zentriert. Die Linse liegt mittig in einer Mulde in der unteren Platte der Halterung. Mit Hilfe von zwei Stellschrauben wird die obere Platte montiert, so dass die aus

einer dünnen Glasplatte bestehende Apertur der Halterung die Linse zwischen 200 μm und 400 μm in der Dicke applaniert. So entsteht ein fast planparalleler Übergang, der einen verzeichnungsfreien Eintritt der Laserstrahlung in die Linse gewährleistet. Die Winkel zwischen Linse und Glasplatte sind dabei mit Flüssigkeit benetzt, so dass ein Bearbeitungsfeld von etwa 6 bis 7 mm entsteht (siehe Abbildung 4.3). Zur Laserbearbeitung wird die Fixationshalterung zentriert unterhalb der fokussierenden Optik an der Linearachse befestigt.

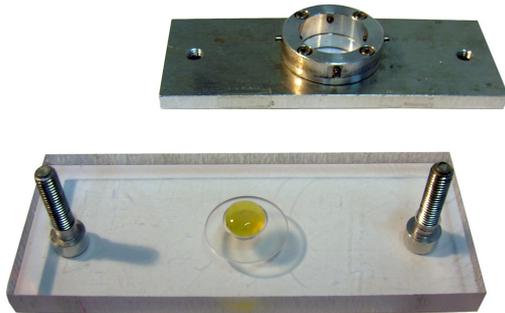


ABBILDUNG 4.2: Fixationseinheit der Linsen.

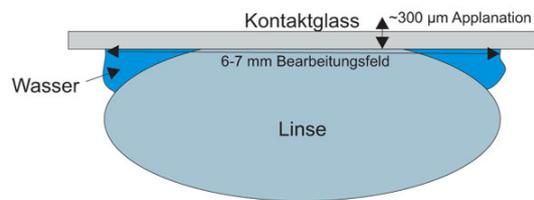


ABBILDUNG 4.3: Applanation der Linse während der Bearbeitung.

4.1.2 fs-Lentotomie Behandlung

Probenmaterial

Die humanen Linsen werden von der Hornhautbank der Universitätsaugenklinik in Wien aus Organspenderaugen für Korneatransplantationen bezogen. Im Anschluss an die Vorbereitung der Kornea für die Transplantationsoperation erfolgt die Entnahme der Linsen aus dem Bulbus des Spenderauges. Für den Transport zum Laser Zentrum Hannover e.V. werden die Linsen in kleinen Ampullen, gefüllt mit 0,9 % Kochsalzlösung, bei Raumtemperatur gelagert. Zwischen dem Tod des Spenders und dem Eintreffen der Linsen am LZH liegen 32 bis 71 Stunden (im Mittel: 49 ± 10). Dabei verbringen die Linsen zwischen 21 und 24,5 Stunden (im Mittel: $22,7 \pm 0,8$) in der Kochsalzlösung. Durch den Transport und den Umgang mit den Linsen während der Experimente entstehen Beschädigungen an der Linsenkapsel. Dies führt dazu, dass nur etwa zwei Drittel der aus Wien erhaltenen Linsen für die Flexibilitätsuntersuchungen verwendet werden können. Insgesamt stehen für die Studie 41 humane Linsen in einem Alter von 20 bis 67 Jahren zur Verfügung. Dabei überwiegen Linsen von älteren Spendern mit einem Alter von über 50 Jahren; im Mittel liegt das Alter bei 55 ± 12 Jahren.

Applikation des Schnittmusters

Das Einbringen des Schnittmusters in das Linsengewebe erfolgt für alle humanen Linsen nach dem gleichen Schema. Aufbauend auf den Studien an Schweinelinsen am LZH, wird das dort in Bezug auf die Flexibilitätssteigerung am besten geeignete Laserschnittmuster, das Steering-Wheel-Muster

[Rip07, Rip08b], auch in dieser Arbeit an den humanen Linsen verwendet. Das Schnittmuster (siehe Abbildung 4.4) besteht aus den drei folgenden geometrischen Elementen: Ringförmige Flächen senkrecht zur optischen Achse, radial angeordnete Flächen parallel zur optischen Achse und Zylindern um die optische Achse. Dabei bilden zwei frontale Ebenen und zwei Zylinder einen eckigen Torus, der durch 12 weitere Ebenen unterteilt wird. Prinzipiell können die geometrischen Abmessungen des Schnittmusters beliebig variiert werden. Zum Zweck der Vergleichbarkeit wurde die Größe des Musters jedoch nicht variiert, obwohl beispielsweise die relative Größe des Schnittmusters im Vergleich zur Linsengröße einen Einfluss auf das Ausmaß der Flexibilitätsänderung bewirken sollte. Die verwendete Schnittstruktur besitzt einen Außenradius von $R_a = 2,5$ mm, einen Innenradius von $R_i = 1,0$ mm, eine Strukturtiefe von $h = 1,0$ mm und 12 Segmentschnitte. Die vordere Front des Musters liegt dabei 1,0 mm hinter dem anterioren Pol im Kortex der Linse.

Die Schnittflächen werden über die vektorielle Bewegung des Fokuspunktes realisiert, in dem der Schnitteffekt durch das Auftreten des optischen Durchbruchs induziert wird. Ein in der Programmiersprache C geschriebenes Steuerungsprogramm leitet dabei über zwei Datenkarten im PC die Positionsbefehle an die 3D-Ablenkeinheit. Eine Synchronisation der Scanbewegung mit dem Laserpuls erfolgt über das Einlesen und Verarbeiten des Triggersignals des Lasers in der Software.

Geeignete Laser- und Scanparameter zum Erreichen von präzisen Schnitten innerhalb der Linse sind für das verwendete Laser-Scanner-System aus vorausgegangenen Arbeiten bekannt [Rip07]. Ein lateraler Pulsabstand von $6 \mu\text{m}$ sowie $40 \mu\text{m}$ axial ermöglicht einen optimalen Schnitt. Dabei wird durch ein zweifaches Scannen der Struktur (siehe Abbildung 4.5) mit doppeltem Spotabstand ein besonders

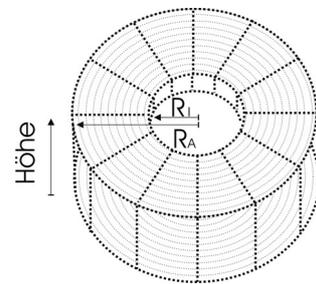


ABBILDUNG 4.4: Steering-Wheel-Muster mit 12 Segmentschnitten.

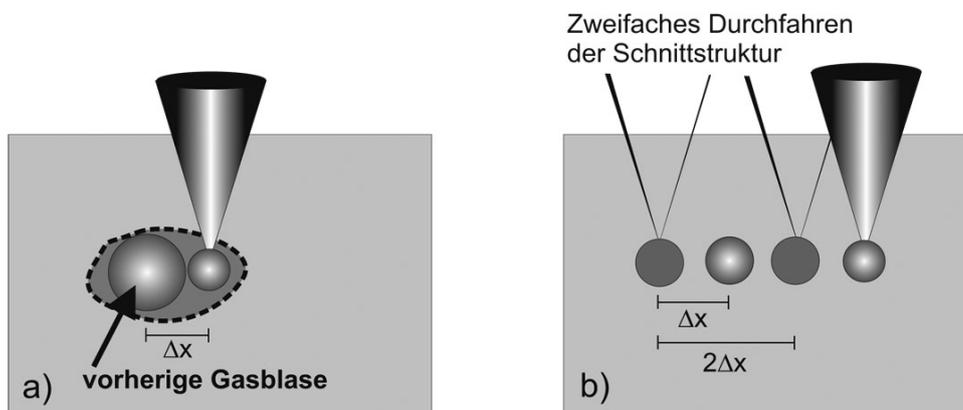


ABBILDUNG 4.5: Einfluss des Scanalgorithmus. a) Beim einfachen Durchlaufen der Struktur können sich benachbarte Gasblasen beeinflussen. b) Ein doppeltes Abrastern der Struktur mit zweifachem Abstand verringert diesen Effekt [Hei01, Rip07].

feiner Schnitt ohne größere verbleibende Gasblasen ermöglicht [Rip07]. Beim zweiten Durchlaufen findet dabei ein Versatz der Fokuspunkte von einem Spotabstand Anwendung, so dass anschließend die gesamte Struktur in einem Raster von einem Spotabstand abgescannt wird. Dabei wird eine Wechselwirkung und ein Zusammenschluss von zwei benachbarten Gasblasen unterdrückt [Hei01].

Als variabler Parameter beim Durchlaufen der Laserprozedur verbleibt einzig die verwendete Pulsenergie. Diese wird dem Zustand der humanen Spenderlinse angepasst. Ist die Linse klar und weist keine Eintrübungen auf, reicht eine Pulsenergie von $0,5 \mu\text{J}$ aus, um einen LIOB zu erzeugen. Je älter der Spender der Linse ist, desto stärker sind ihre altersbedingten Veränderungen wie die gelbliche Verfärbung und die Entwicklung von Streuzentren ausgeprägt. Diese beeinflussen die Pulspropagation und somit die Fokusgröße negativ. Eine höhere Pulsenergie ist dann nötig, um Photodisruption auszulösen. Die obere Grenze der benötigten Pulsenergie beträgt $1,5 \mu\text{J}$. Bisher existiert noch keine Messmethode, die die benötigte Pulsenergie zum LIOB innerhalb der Linse vorhersagen kann. Somit wird die benötigte Energie jeder zu behandelnden Linse aufgrund von Erfahrungen aus vorangegangenen Untersuchungen abgeschätzt. Erfolgt eine falsche Abschätzung, entsteht bei zu geringer Energie kein Schnitt oder bei zu hoher Energie eine aus großen Gasblasen bestehende Fläche.

4.1.3 Ablauf der Flexibilitätsmessung

Für die Messung der möglichen Flexibilitätsänderung durch die fs-Lentotomie wird zunächst vor dem Einbringen des Schnittmusters durch den Fisher-Spinning-Test [Fis71] die initiale Flexibilität jeder Linse bestimmt. Im direkten Anschluss erfolgt die Laserprozedur. Nach erfolgreichem Einbringen der Schnittgeometrie wird die Flexibilitätsmessung wiederholt. Der gesamte Ablauf benötigt eine Zeitspanne von etwa 15 Minuten. Das Applizieren des verwendeten Schnittmusters dauert aufgrund der ca. 1,5 Millionen eingebrachten Laserpulse bei einer Pulswiederholrate von 5 kHz etwa 6 Minuten. Während der gesamten Durchführung der Untersuchung wird die Linse durch Benetzung mit Kochsalzlösung vor dem Austrocknen bewahrt. Im Anschluss an die Messungen erfolgt die Auswertung der Deformationsfähigkeit der Linse, wobei die Flexibilitätsänderung durch die eingebrachten Schnitte bestimmt wird.

Fisher-Spinning-Test

Der sogenannte Fisher-Spinning-Test [Fis71] ermöglicht es, eine Verformbarkeit der Linse quantitativ zu bestimmen. Die Linse wird dabei auf einer speziell angepassten Plattform auf der zentralen Achse eines Motors platziert. Während der Rotation bewirkt die auftretende Zentrifugalkraft eine nach außen wirkende Kraft, die zur Abflachung der Linse führt. Diese Verformung kann mit der durch die Zonulafasern bewirkten Kraft bei der Relaxation des Ziliarmuskels während der Akkommodation verglichen werden. Sicherlich entsprechen die hier auftretenden Kräfte nicht den realen, während der Akkommodation auftretenden Kräften im Auge, jedoch erlaubt es dieses Prinzip, einen quantitativen Eindruck der möglichen Verformbarkeit der Linse zu gewinnen.

Die Rotationsplattform, auf der die Linse platziert wird, ist in Abbildung 4.6 dargestellt. Sie besteht aus einem schmalen ringförmigen Steg, dessen Innendurchmesser mit 7,5 mm geringfügig kleiner als der Linsendurchmesser ist. Somit kann während der Rotation fast die gesamte geometrische Kontur der Linse durch eine seitlich positionierte CCD-Kamera (WAT 902 B, WATEC Co., Tsuruoka, Japan) mit einem Long-Distance Zoomobjektiv (STANDARD ZOOM 6000, NAVITAR, Rochester, USA) oder einer Digitalkamera (D70, NIKON, Tokyo, Japan) abgelichtet werden.

Der schematische Aufbau des Fisher-Spinning-Tests ist in Abbildung 4.7 dargestellt. Die Rotationsplattform wird durch einen Elektromotor (MFA COMO DRILLS, Worth, Großbritannien) angetrieben. Durch das Variieren der Spannung kann die Drehzahl des Motors stufenlos eingestellt werden. Hohe Drehzahlen bewirken hohe Zentrifugalkräfte, die zu einer starken Verformung führen. Die Höhe der Drehzahl ist jedoch durch ein mögliches Katapultieren der Linse von der Rotationsplattform begrenzt. Zudem sollten die auftretenden Kräfte in der gleichen Größenordnung liegen wie die bei der Akkommodation auftretenden. Nach einer Studie von Rosen et al. [Ros06] besitzt eine 55-jährige humane Linse (dies ist das mittlere Alter der in dieser Arbeit verwendeten Linsen) ein Gewicht von 244 mg und einen äquatorialen Radius von $r = 4,73$ mm. Hierbei ergibt sich in erster Näherung unter Verwendung des mittleren Radius $r_m = \frac{r}{2}$ eine Zentrifugalkraft $F_z = m\omega^2 r_m$ von 17 mN, bei der im Rahmen dieser Arbeit maximal verwendeten Drehzahl von $1620 \frac{\text{U}}{\text{min}}$. Diese Kraft liegt im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Kräfte, die bei der Akkommodation auftreten. Diese reichen von 12 mN [Fis86] über 56 mN [Her08] bis zu 80 mN [Bur02, Her06].



ABBILDUNG 4.6: Rotationsplattform für die Linsen.

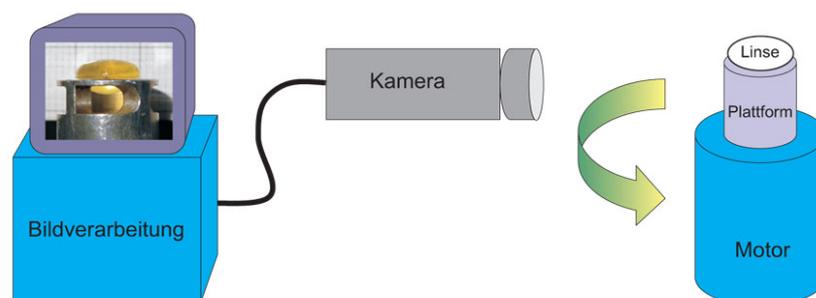


ABBILDUNG 4.7: Schematischer Aufbau des Fisher-Spinning-Tests. Die Kontur der Linsengeometrie wird bei Stillstand und bei Rotation durch eine Kamera erfasst. Die Auswertung der Messgrößen erfolgt anschließend am PC.

Datenerfassung und Auswertung

Im Stillstand und während der Rotation der Linse erfolgt die Erfassung ihrer Geometrie. Durch das Abbilden eines exakten Maßstabs in der Aufnahme kann anschließend eine digitale Auswertung der

Linsenkontur vorgenommen werden. Dazu werden die anteriore-posteriore (a-p) Linsendicke, der äquatoriale Durchmesser sowie die Krümmungsradien im zentralen Bereich der Linse bestimmt. Die Krümmungsradien werden durch die Anpassung von Kreissegmenten an die Kontur der Linse ermittelt. Die Anpassung erfolgt dabei wegen ihrer asphärischen Form in einem Bereich von $r_a = 2,8$ mm anterior und $r_p = 2,0$ mm posterior um den Linsenpol herum (siehe Abbildung 4.8). Bedingt durch

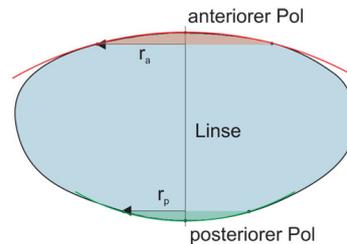


ABBILDUNG 4.8: Bestimmung der Krümmungsradien durch das Anpassen von Kreissegmenten im zentralen Bereich der Linse.

die Auflösung der Bilder und die Unschärfe der Linse bei der Rotation durch ihre leichte Nutation können die Dicke und der Durchmesser mit einer Varianz von etwa ± 30 μm während der Rotation bestimmt werden. Im Stillstand liegt sie bei etwa ± 10 μm . Die Genauigkeit der extrapolierten Krümmungsradien liegt bei etwa $\pm 0,5$ mm. Abbildung 4.9 zeigt exemplarisch die Verformung einer 45-jährigen Linse bei einer Drehzahl von $1620 \frac{\text{U}}{\text{min}}$ (b) im Vergleich zum Stillstand (a). Es ist deutlich zu erkennen wie die Linse abflacht und sich die Krümmungsradien vergrößern.

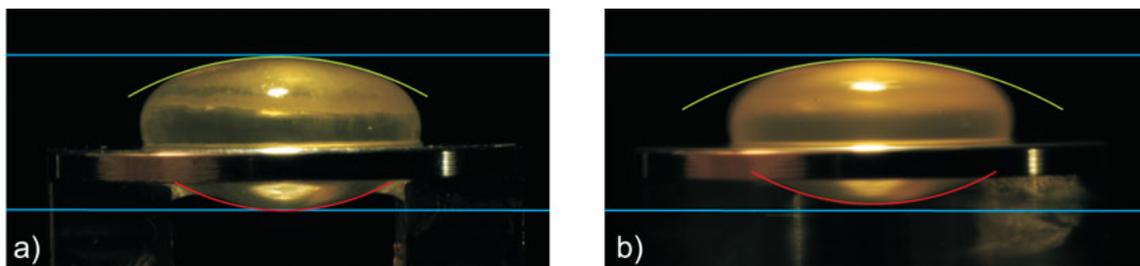


ABBILDUNG 4.9: Auswirkung der durch die Rotation entstehenden Zentrifugalkraft auf die Geometrie einer 45-jährigen Linse, a) im Stillstand, b) bei einer Drehzahl von $1620 \frac{\text{U}}{\text{min}}$.

Die unterschiedliche initiale Linsengröße erfordert eine Normierung der dynamisch ermittelten Messgröße, um die einzelnen Linsen miteinander vergleichen zu können. Daher wird für das Flexibilitätsmaß einer Linse die normierte Linsendicke η eingeführt.

$$\eta = \frac{d_{rot}}{d_0} \quad (4.1)$$

Dabei ist d_0 die anteriore-posteriore Linsendicke im Stillstand und d_{rot} bei gegebener Drehzahl.

4.1.4 Ergebnisse der Flexibilitätsuntersuchung

Die Laserbehandlung konnte bei allen 41 Linsen erfolgreich durchgeführt werden. Im Gegensatz zu den bereits publizierten Untersuchungen an jungen *in vitro* Schweinelinsen [Rip07, Rip08b], in die immer ein Schnittmuster gleicher Qualität eingebracht werden konnte, ist dies an den humanen Spenderlinsen nicht möglich. Die vorhandenen Streuzentren und die gelbliche Verfärbung führen zu einer optisch inhomogenen Qualität des Linsengewebes, so dass an verschiedenen Positionen im Gewebe unterschiedliche Schwellen für den LIOB vorliegen. Somit müsste die Pulsenergie während der Laserprozedur dynamisch angepasst werden, um einen Schnitt mit gleichbleibender Präzision zu erhalten. Da eine solche dynamische Anpassung der Energie bisher nicht vorgesehen ist und auch noch keine Messmethode existiert, die die Energie zum LIOB orts aufgelöst bestimmt, entstehen partielle Schnittmuster. Somit gibt es Bereiche, in denen die Schwelle unterschritten wird und kein LIOB auftritt und Bereiche, auf die sich die mechanische Wirkung ausgeprägter als beabsichtigt auswirkt, da die Energie zu hoch gewählt wurde. Ein typisches Schnittmuster innerhalb einer humanen Spenderlinse zeigt Abbildung 4.10.

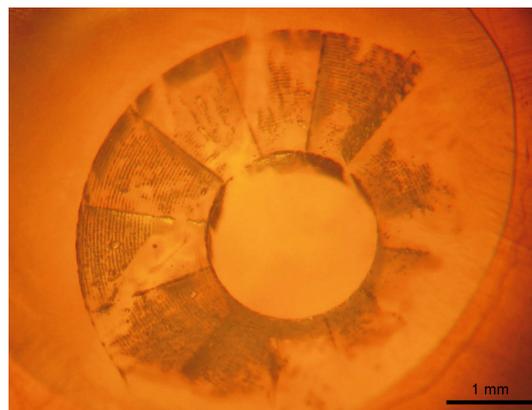


ABBILDUNG 4.10: Ein typisches erzeugtes Schnittmuster (etwa 60 % vollständig) innerhalb einer humanen Spenderlinse. Diese 61-jährige Linse wurde mit einer Pulsenergie von $1 \mu\text{J}$ gelasert. In den unversehrten Arealen liegen Inhomogenitäten des Linsengewebes vor, so dass die Pulsenergie nicht ausreichte, um einen optischen Durchbruch auszulösen. Dementsprechend bildete sich kein Schnitt aus. Das Kreissegment am rechten Rand des Schnittmusters ist die Applanationskante.

Altersbedingte Veränderungen

Die altersbedingte Veränderung der Geometrie und Flexibilität der Linse konnte in den Messungen des Fisher-Spinning-Tests vor der Laserbehandlung bestätigt werden. Gewicht und Abmessungen der Linse wurden altersabhängig ermittelt und ausgewertet. Abbildung 4.11 zeigt die ermittelten initialen geometrischen Abmessungen der Linsen, aufgeschlüsselt nach dem Alter. Der äquatoriale Durchmesser ist mit $9,43 \pm 0,06$ mm über das Lebensalter nahezu konstant. Die anteriore-posteriore (a-p) Linsendicke steigt hingegen an. Unter Ausschluss der 20-jährigen Linsen, die sich aufgrund ihrer noch vorhandenen Flexibilität im tatsächlichen akkommodierten Zustand befinden, steigt die Lin-

sendicke etwa nach folgender Gleichung $d = 4,19 \text{ mm} + 0,02 \frac{\text{mm}}{\text{a}} \cdot \text{Alter}$ an. Gleichzeitig nimmt das Linsengewicht auf $g = 172,59 \text{ mg} + 1,66 \frac{\text{mg}}{\text{a}} \cdot \text{Alter}$ beim Altern zu (siehe Abbildung 4.12).

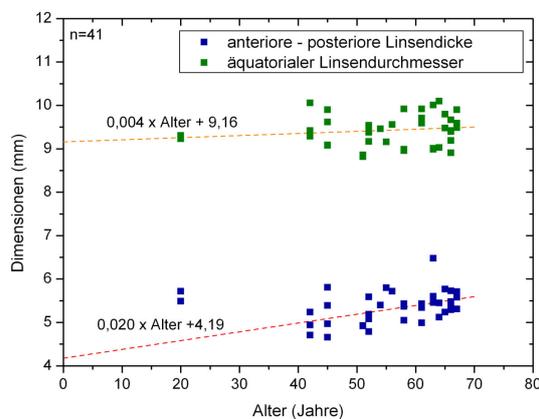


ABBILDUNG 4.11: a-p Linsendicke und äquatorialer Durchmesser von 41 Linsen in Abhängigkeit des Alters. Die Ausgleichsgeraden berücksichtigen nicht die 20-jährigen Linsen.

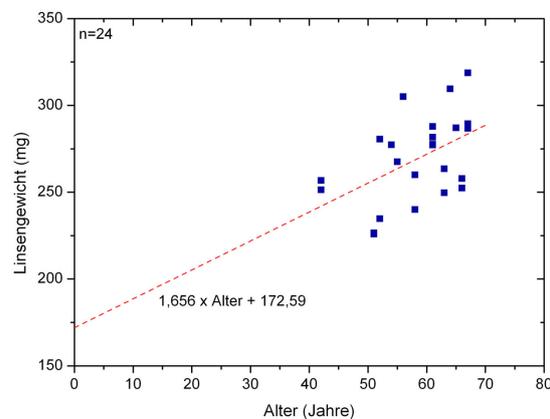


ABBILDUNG 4.12: Das Linsengewicht von 24 Linsen in Abhängigkeit des Alters.

Abbildung 4.13 schlüsselt die Flexibilität der Linsen nach dem Alter auf. Junge 20-jährige Linsen besitzen eine normierte Linsendicke von etwa 0,85 bei einer Drehzahl von $1620 \frac{\text{U}}{\text{min}}$. Dies entspricht einer Verformbarkeit von 15 %. Beim Erreichen der fünften Lebensdekade ist die Verformbarkeit auf etwa 10 % abgesunken. Bis zum 65. Lebensjahr nimmt sie weiter ab; es verbleiben etwa 6 % Deformationsfähigkeit.

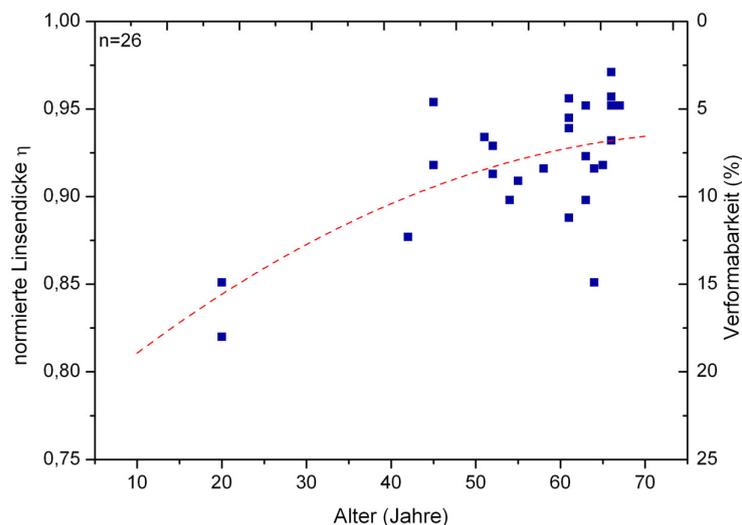


ABBILDUNG 4.13: Normierte Linsendicke η bei einer Drehzahl von $1620 \frac{\text{U}}{\text{min}}$ in Abhängigkeit des Alters.

Zusammenfassend bestätigen diese altersabhängigen Messergebnisse des Fisher-Spinning-Tests die bekannten Fakten des Alterungsprozesses der Linse. Jedoch ist anzumerken, dass die ermittelten geometrischen Abmessungen im Vergleich zu den in der Literatur publizierten Werten [Ros06, Gla99a]

alle leicht erhöht sind. Die Linsen weisen insbesondere eine erhöhte anteriore - posteriore Linsendicke auf. Dies lässt sich auf den Zerfall des Gewebes durch den Tod und der damit folgenden Einstellung der Zellfunktionen zurückführen. Im Folgenden soll dieser Einfluss kurz dargestellt werden.

Wasseraufnahme

Innerhalb der Linsenfasern liegt eine hohe Konzentration von negativ geladenen Ionen vor, die einen konstanten Flüssigkeitsstrom in die Linse bewirkt [Mat07]. Unkontrolliert führt dies zu einer ständigen Flüssigkeitsaufnahme, die ein Anschwellen der Linse verursachen würde. In einem lebenden Organismus wird daher dieser konstante Flüssigkeitsstrom durch aktive Mechanismen der Zellmembranen und Ionenpumpen innerhalb der Zellen reguliert [Mat07]. Werden diese Mechanismen ausgeschaltet, so wie durch den Tod des Organismus, führt dies zum Anschwellen des Gewebes.

Das Linsenmaterial, das in dieser Studie verwendet wird, wurde bereits mehrere Stunden zuvor aus dem Körper des Verstorbenen entnommen. Die Regulationsmechanismen sind somit ausgeschaltet, und es sollte ein Anstieg des Linsenvolumens zu beobachten sein. Da das Linsenmaterial nicht direkt nach dem Zeitpunkt des Ablebens zur Verfügung steht, soll anhand einer exemplarisch durchgeführten Untersuchung die Stärke der Beeinflussung der Linsen durch die Wasseraufnahme untersucht werden. Abbildung 4.14 zeigt beispielhaft die Auswirkung auf das Volumen der Linse bei der Lagerung in Kochsalzlösung über den Zeitraum von vier Tagen. Eine Linse, die in einem solchen Ausmaß angeschwollen ist, wäre für die Studie unbrauchbar.

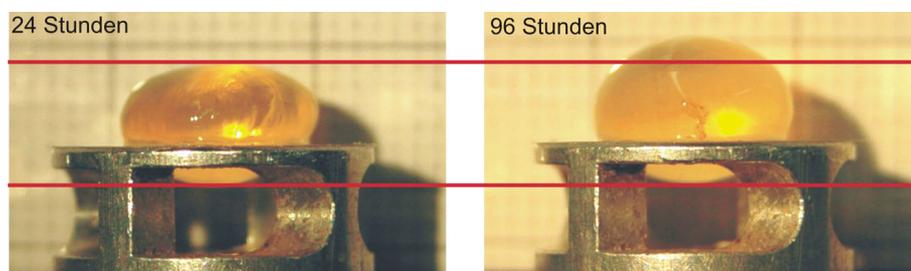


ABBILDUNG 4.14: Veränderung des Linsenvolumens und der Geometrie einer 63-jährigen Linse durch die Flüssigkeitsaufnahme bei Lagerung in 0,9 % Kochsalzlösung.

Abbildungen 4.15 und 4.16 zeigen die Entwicklung des Gewichts und der Abmessung der Kontur der Linsengeometrie von vier zufällig ausgewählten Linsen über den Zeitraum von sechs Tagen. Dabei wird für die unbekannte Ausgangsgröße und das initiale Gewicht ein aus der Literatur [Ros06, Gla99a] bekannter Wert verwendet. Ein Vergleich der Ausgangsgröße aus der Literatur und der gemessenen Größen der Linsen bei Ankunft im Laser Zentrum hannover e.V. nach etwa 24 Stunden Lagerung in 0,9 % Kochsalzlösung zeigt, dass die Linsen dieser Studie durch die Flüssigkeitsaufnahme beeinflusst sind. Die Gewichtszunahme ist zwischen dem zweiten und dritten Tag am stärksten; innerhalb der ersten 24 Stunden liegt sie bei moderaten 10 %. Bei den Abmessungen der Linsenkontur verändert sich der äquatoriale Durchmesser über den gesamten Beobachtungszeitraum kaum. Die a-p Linsendicke hingegen erfährt bereits innerhalb der ersten 24 Stunden einen

enormen Zuwachs von 35 %. Die Beeinflussung der Linsen lässt sich auch durch das von Augusteyn et al. aufgestellte Kriterium belegen [Aug06], wonach alle Linsen, deren Verhältnis aus äquatoralem Durchmesser l zur a-p Linsendicke d kleiner als 2 ($\frac{l}{d} < 2$) ist, als geschwollen betrachtet werden sollten. Bis auf zwei besitzen alle Linsen in dieser Studie ein Verhältnis von Durchmesser zur Dicke kleiner als zwei; im Mittel beträgt es $1,77 \pm 0,13$.

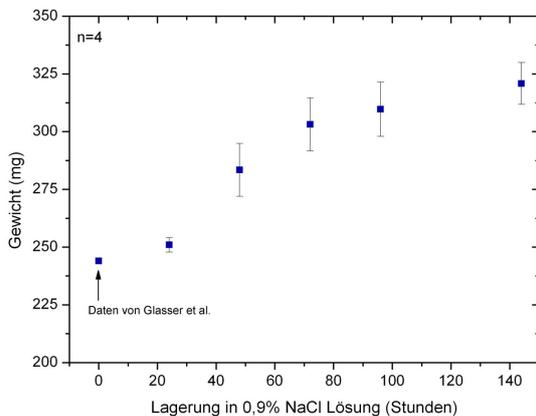


ABBILDUNG 4.15: Durchschnittliche Gewichtszunahme von 4 Linsen bei Lagerung in 0,9 % Kochsalzlösung. Das initiale Gewicht wurde aus Glasser et al. entnommen [Gla99a].

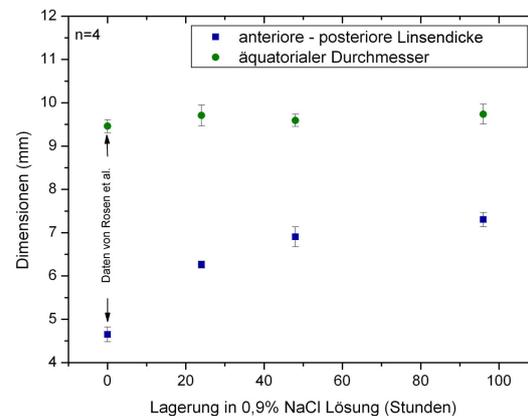


ABBILDUNG 4.16: Durchschnittliche Geometrieänderung von 4 Linsen bei Lagerung in 0,9 % Kochsalzlösung. Die initiale Geometrie wurde aus Rosen et al. entnommen [Ros06].

Die absolut gemessenen Werte für die Kontur oder das Gewicht entsprechen nicht denen von *in vivo* Linsen und sind daher nur unter Vorbehalt als Modell zu betrachten. Da jedoch die Messungen zur Flexibilität direkt vor und nach dem Einbringen der Laserschnitte innerhalb von 15 Minuten durchgeführt werden, ist davon auszugehen, dass die Beeinflussung durch eine zusätzliche Wasseraufnahme in dieser Zeit sehr gering ist und vernachlässigt werden kann. Die Gewebeeigenschaften sind also vor und nach der fs-Lentotomie identisch, so dass es möglich ist, eine zusätzliche Modifikation der Geometrie und Flexibilität der Linsen durch die Schnitte innerhalb der Linse festzustellen. In welchem Verhältnis sich dies auf *in vivo* Linsen übertragen lässt, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt und kann nur am lebenden Menschen geklärt werden.

Statische Veränderungen durch die fs-Lentotomie

Ein Erfolg der fs-Lentotomie sollte sich dadurch auszeichnen, dass nach der Erzeugung der Schnittebenen die Rückstellkraft der Linsenkapsel die flexibler gewordene Linse in eine stärker sphärische Form bringen kann als zuvor. Dies kann sich in einer Zunahme der anterior-posterioren Linsendicke bei gleichzeitiger Abnahme des äquatorialen Linsendurchmessers bemerkbar machen. Ein Vergleich der a-p Linsendicke und des äquatorialen Durchmessers direkt vor und nach der Schnitterzeugung ist in Abbildung 4.17 dargestellt. Es zeigt sich eine Veränderung der beiden geometrischen Abmessungen durch die eingebrachten Schnittflächen. Die Mehrheit der 41 Linsen erfährt durch die fs-Lentotomie eine Zunahme der anterioren-posterioren Linsendicke. Die mittlere Änderung der Dicke

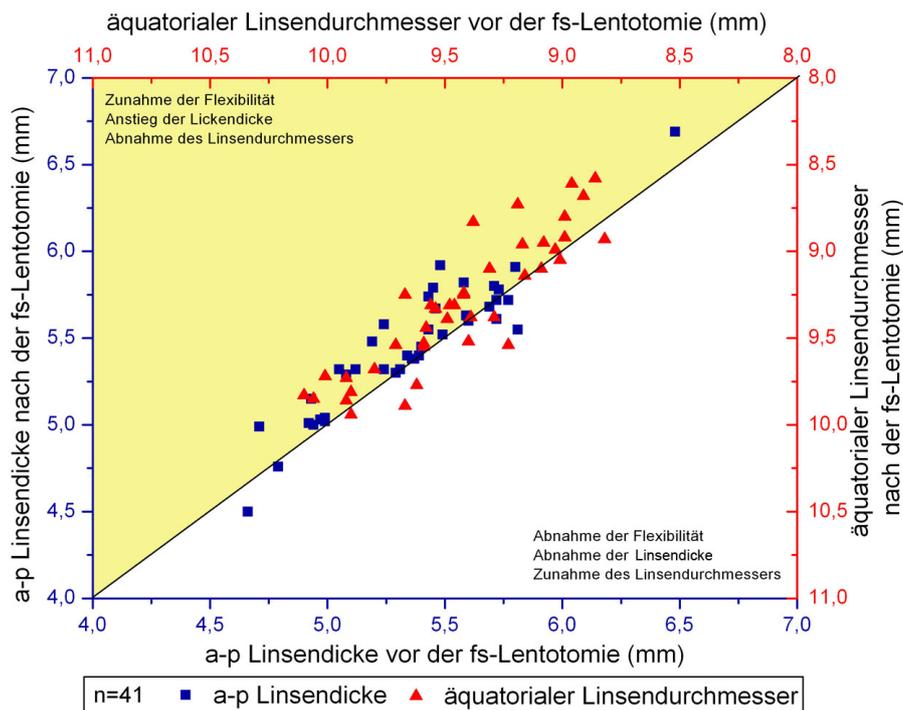


ABBILDUNG 4.17: Änderung der anterioren-posterioren Linsendicke, sowie des äquatorialen Linsendurchmessers durch die fs-Lentotomie. Die mittlere diagonale Linie bezeichnet keine Änderung. Messpunkte unterhalb der Linie erfahren eine Abnahme, oberhalb eine Zunahme. Im Mittel erfahren die Linsendicke eine Zunahme und der Durchmesser eine Abnahme.

beträgt dabei $97 \pm 14 \mu\text{m}$, während die Änderung zwischen $-260 \mu\text{m}$ und $+440 \mu\text{m}$ variiert. Gleichzeitig nimmt der äquatoriale Linsendurchmesser in den meisten Fällen ab. Im Durchschnitt beträgt die Abnahme $-120 \pm 18 \mu\text{m}$. Die Messwerte variieren hierbei zwischen $+350 \mu\text{m}$ und $-550 \mu\text{m}$. Die Kreuzkorrelation der Änderungen von Dicke und Durchmesser, dargestellt in Abbildung 4.18, zeigt, dass bei 66 % der Linsen eine Zunahme der Dicke mit einem Herabsinken des Durchmessers einhergeht. Bei 20 % der Linsen tritt eine gleichzeitige Zunahme der Dicke sowie des Durchmessers auf. Bei sechs (15 %) Linsen trat eine Abnahme der Linsendicke ein, wobei eine Linse (2,5 %) eine Zunahme des Linsendurchmessers erfuhr, die anderen fünf (12,5 %) eine Abnahme.

Die Änderung der Geometrie ist nicht auf das Volumen der beim Lasern entstehenden Gasblasen zurückzuführen, da dieses bei einem angenommenen Gasblasendurchmesser von $5 \mu\text{m}$ und 1,5 Millionen Laserpulsen nur etwa $0,1 \text{ mm}^3$ entsprechen würde. Wird der äquatoriale Linsendurchmesser als konstant betrachtet und die Volumenzunahme durch das Gas auf eine Zunahme der anterioren-posterioren Linsendicke umgerechnet, würde die a-p Linsendicke nur um etwa $2 \mu\text{m}$ zunehmen, wenn das Linsenvolumen V_{Linse} in vereinfachter Weise als rotationssymmetrischer Ellipsoid betrachtet wird: $V_{\text{Linse}} = \frac{4}{3}\pi\left(\frac{l}{2}\right)^2\left(\frac{d}{2}\right)$ (l Linsendurchmesser, d Linsendicke). Die Zunahme der Linsendicke beträgt jedoch im Durchschnitt etwa $100 \mu\text{m}$ bei gleichzeitiger Abnahme des äquatorialen Durchmessers und konstantem Linsenvolumen. Somit übersteigt die auftretende geometrische Veränderung der Linsenkontur die durch die Zunahme des Gasvolumens entstehende bei weitem, so dass ein Einfluss des

Gases auf dieses Ausmaß der geometrischen Veränderung ausgeschlossen werden kann. Dies spricht dafür, dass bei 66 % der Linsen eine Flexibilitätszunahme durch die fs-Lentotomie auftritt.

Den Einfluss des Linsenalters auf die direkte Dickenzunahme nach dem Implementieren der Schnittflächen zeigt Abbildung 4.19. Bei den jungen 20-jährigen Linsen haben die Schnittflächen ohne das Anlegen einer Rotation im Mittel keinen Einfluss. Die jungen Linsen befinden sich, da sie noch flexibel sind, in ihrer maximal akkommodierten Form. Bei den älteren Linsen ist eine Dickenzunahme durch die fs-Lentotomie zu verzeichnen, allerdings ist keine Korrelation mit dem Alter gegeben. Die Zunahme folgt einer zufälligen Verteilung. Es ist zu beachten, dass die Qualität und die Vollständigkeit des Schnittmusters in jeder Linse unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Jedoch konnte auch unter Berücksichtigung der Vollständigkeit des Schnittmusters in Bezug auf die Dickenzunahme keine Korrelation gefunden werden. Zusammenfassend bewirkt die Laserbehandlung eine stärkere Verformbarkeit des Linsengewebes allein durch die Rückstellkraft des Kapselsacks. Allerdings scheint der Einfluss vom initialen Zustand der Linse (Alter, Gewebequalität) und der nur visuell abschätzbaren Qualität des erfolgten Schnittmusters einen bisher nicht korrelierbaren Einfluss auf das Ausmaß der Flexibilitätssteigerung zu haben.

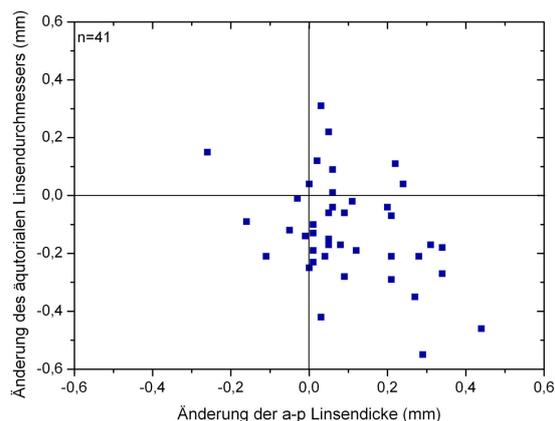


ABBILDUNG 4.18: Kreuzkorrelation der Änderung der a-p Linsendicke mit der Änderung des äquatorialen Durchmessers. Zwei Drittel der Linsen erfahren eine Abnahme des Durchmessers bei gleichzeitiger Zunahme der Dicke.

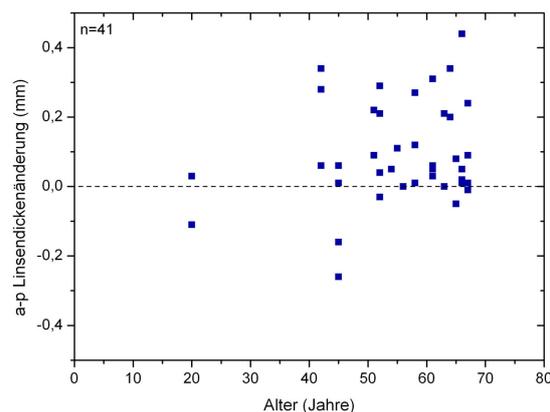


ABBILDUNG 4.19: Änderung der anterioren-posterioren Linsendicke durch die Laserbehandlung in Abhängigkeit des Alters der Linse. Es ist keine Korrelation mit dem Alter zu verzeichnen.

Dynamische Veränderung durch die Laserbehandlung

Neben der statischen Änderung der Linsengeometrie kann mit dem Fisher-Spinning-Test die Verformbarkeit der Linse aufgrund der nach außen wirkenden auftretenden Zentrifugalkraft vor und nach der fs-Lentotomie gemessen werden. Abbildung 4.20 zeigt die normierte Linsendicke η von 26 der 41 Linsen bei einer Drehzahl von $1620 \frac{U}{\text{min}}$ vor und nach der fs-Lentotomie. Die Messung wurde nur an 33 der 41 Linsen durchgeführt und bei weiteren sieben der 33 Linsen war es bei der Auswertung nicht möglich, die Abmessungen zu bestimmen. Die normierte Linsendicke nimmt im Durchschnitt

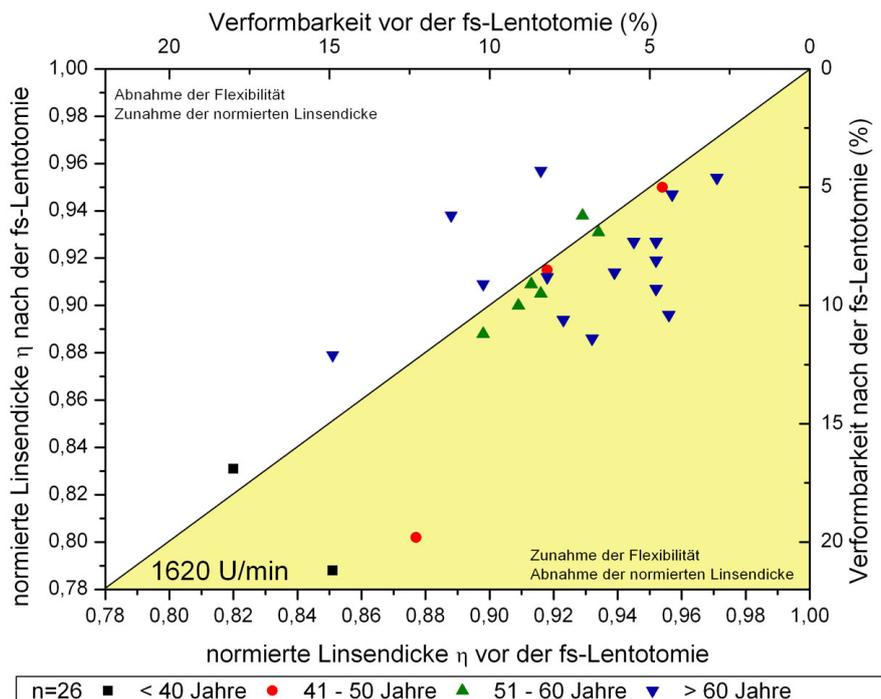


ABBILDUNG 4.20: Normierte Linsendicke vor und nach der fs-Lentotomie. Die mittlere diagonale Linie bezeichnet keine Änderung. Oberhalb der Linie findet eine Abnahme der möglichen Deformation statt, unterhalb eine Zunahme. Im Durchschnitt werden die Linsen um 16 % flexibler.

um $0,013 \pm 0,006$ von $0,918 \pm 0,007$ zu $0,905 \pm 0,008$ ab. Somit steigt das Deformationsvermögen von 8,2 % vor der Laserbehandlung auf 9,5 % nach der Laserbehandlung an. Dies ist eine Steigerung der Flexibilität von etwa 16 %. Im Einzelnen bewirkt die Laserbehandlung bei sechs (23 %) Linsen eine Abnahme der Flexibilität. Bei elf Linsen (42 %) hingegen ist eine Steigerung von über 30 % in der Verformbarkeit festzustellen. Davon zeigen sechs (23 %) Linsen sogar eine Steigerung von über 50 %. Auch hier ist, ähnlich wie bei der statischen Untersuchung, kein Einfluss des Alters auf die mögliche Steigerung festzustellen.

Die Brechkraftänderung der Linse bei der Akkommodation ist durch die Änderung der Linsendicke nicht vollständig beschrieben, vielmehr entscheidet die Änderung der Krümmungsradien maßgeblich über die Zu- und Abnahme der optischen Kraft. Dabei führt eine Änderung der a-p Linsendicke zwangsläufig auch zu einer Änderung der Krümmungsradien. In Abbildung 4.21 ist die Änderung des vorderen und hinteren Krümmungsradius durch die Rotation während der simulierten Akkommodation durch den Fisher-Spinning-Test vor und nach der fs-Lentotomie dargestellt. Die Änderung Δr ist dabei als Differenz der Krümmung r_{1620} bei $1620 \frac{U}{\text{min}}$ und im Stillstand r_0 definiert: $\Delta r = r_{1620} - r_0$. Vor der fs-Lentotomie ändert sich der vordere Krümmungsradius im Mittel um $2,99 \pm 0,45$ mm bei einer Drehzahl von $1620 \frac{U}{\text{min}}$. Die hintere Krümmung ändert sich im Durchschnitt etwas weniger $1,69 \pm 0,27$ mm. Durch das Einbringen der Schnittmuster wird die Änderung der Krümmungsradien beim Durchführen des Fisher-Spinning-Tests gesteigert. So wird nach der fs-Lentotomie für den anterioren Radius eine durchschnittliche Änderung von $7,85 \pm 1,72$ mm und für den posterioren eine

Änderung von $2,93 \pm 0,23$ mm erreicht. Es liegt somit eine Steigerung von 4,86 mm für den vorderen Krümmungsradius bzw. 1,23 mm für den hinteren vor. Dies entspricht Steigerungen von 162 % bzw. 72 %.

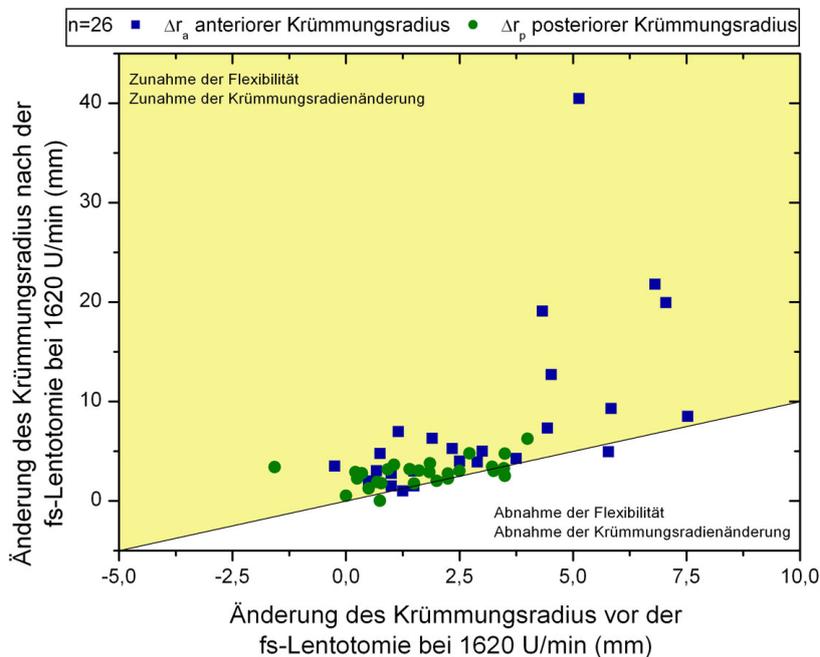


ABBILDUNG 4.21: Änderung der Krümmungsradien beim Anlegen einer Drehzahl von $1620 \frac{U}{\text{min}}$ vor und nach der fs-Lentotomie. Die gerade Linie zeigt keine Änderung, oberhalb der Linie findet eine Zunahme der Krümmungsradien statt, unterhalb eine Abnahme. Im Mittel nehmen beide Radien zu, wobei dies beim anterioren Krümmungsradius ausgeprägter ist.

Optischer Einfluss der Flexibilitätsänderung

Die Änderungen der a-p Linsendicke und der Krümmungsradien der vorderen und hinteren Fläche der Linse können zusammenfassend als resultierende Brechkraftsänderung ausgedrückt werden. Unter der vereinfachten Annahme, dass die Linse einen konstanten mittleren Brechungsindex n_l besitzt, kann die Brechkraft der Linse mittels der Formel für dicke Linsen angenähert werden.

$$\text{Brechkraft} = \frac{n_l - n_a}{r_a} + \frac{n_a - n_l}{r_p} - \frac{d(n_l - n_a)(n_a - n_l)}{n_l r_a r_p} \quad (4.2)$$

Dabei ist d die anteriore-posteriore Linsendicke, r_a der anteriore Krümmungsradius, r_p der posteriore Radius, $n_a = 1,336$ der Brechungsindex des Kammerwassers und des Glaskörpers und $n_l = 1,424$ der mittlere Brechungsindex einer 55 Jahre alten Linse [Dub01].

Anhand der Formel 4.2 kann die Brechkraft der Linse im Stillstand und während der Rotation berechnet werden. Die Differenz beider entspricht der sogenannten Akkommodationsamplitude. Ein Vergleich der Akkommodationsamplitude vor und nach der fs-Lentotomie ist in Abbildung 4.22 dargestellt. Bis auf eine Linse erfahren alle behandelten Linsen eine Steigerung der durch den Fisher-Spinning-Test simulierten Akkommodationsamplitude. Dies ist bemerkenswert, da die jeweiligen

Messgrößen (Dicke, normierte Dicke, Krümmungsradien) im Einzelnen betrachtet keine so eindeutige Steigerung der optischen Kraft voraussagen konnten. Vor der Laserbehandlung reichte die Akkommodationsamplitude von $-0,2$ dpt zu $10,2$ dpt mit einer mittleren Amplitude von $5,0 \pm 0,5$ dpt. Nach der Laserbehandlung steigt die Akkommodationsamplitude in allen bis auf einen Fall an. Die mittlere Amplitude beträgt nun $8,6 \pm 0,6$ dpt und variiert zwischen $2,7$ dpt und $15,5$ dpt. Die mittlere Akkommodationsamplitude steigt dementsprechend um $3,6$ dpt, was einem Anstieg von 72% entspricht.

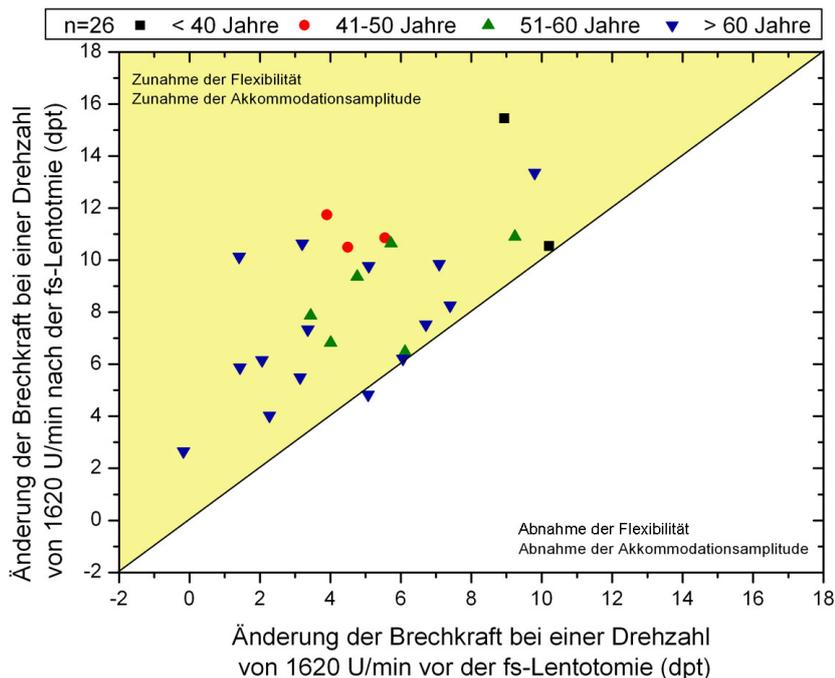


ABBILDUNG 4.22: Änderung der Brechkraft durch den Fisher-Spinnig-Test simulierten Akkommodationsvorgang vor und nach der Laserbehandlung. Die diagonale Linie stellt keine Änderung dar. Messpunkte oberhalb der Linie stellen eine Steigerung der Akkommodationsamplitude dar, unterhalb eine Abnahme.

Die ermittelten Akkommodationsamplituden für die älteren Linsen sind ungewöhnlich hoch. *In vivo* Linsen in einem Alter von über 60 Jahren besitzen maximal eine Dioptrie Akkommodation [Dua22], im Gegensatz zu den etwa 6 dpt, die bei der Untersuchung durch den Fisher-Spinnig-Test ermittelt wurde. Dies liegt einerseits an der Tatsache, dass der Fisher-Spinnig-Test nicht äquivalent zum physiologischen Akkommodationsvorgang ist und andererseits daran, dass die *post mortem* Linsen nicht mehr exakt der natürlichen Physiologie entsprechen (siehe Abschnitt 4.1.4). Trotz dieser Einschränkung der Messmethode und des verwendeten Probenmaterials zeigt sich, dass durch das Einbringen der Schnittmuster in das verhärtete Linsengewebe die Brechkraftsänderung bei der Akkommodation deutlich verbessert wird. Dieser eindeutige Trend bestätigt, dass das Verfahren der fs-Lentotomie geeignet ist, die Flexibilität der presbyopien Linsen zu erhöhen und möglicherweise eine zukünftige Therapie für die Presbyopie darstellt. Dies muss jedoch zunächst in weiteren *in vivo* Studien am Patienten bestätigt werden.

4.2 Finite-Elemente-Simulation zur Akkommodation

Die Finite Elemente Methode (FEM) ist heute das am weitesten verbreitete Verfahren zum Berechnen von komplexen Strukturen im Maschinen- und Apparatebau sowie in der Fahrzeug-, Luft- und Raumfahrttechnik, aber auch bei der Modellierung der Biomechanik des menschlichen Körpers. FEM eignet sich überall dort, wo physikalische Erscheinungen durch partielle, orts- und zeitaufgelöste Differenzialgleichungen beschrieben werden können. Dabei wird ein Modell des zu untersuchenden Körpers in viele analytisch lösbare endliche (finite) Teilelemente diskretisiert. Für alle Elemente kann ein komplexes Gleichungssystem aufgestellt werden, durch dessen Lösung beispielsweise die auftretenden Kräfte, Spannungen und Verschiebungen jedes Elements erhalten werden. Das Gesamtverhalten aller Elemente stellt näherungsweise das des gesamten zu betrachtenden Körpers dar [Mül07, Deg01].

Die FEM-Methode ist somit ein ausgezeichnetes Werkzeug, um das komplexe biomechanische System des Akkommodationsapparates zu beschreiben. Innerhalb der letzten 15 Jahre wurden durch verschiedene Autoren FEM-Modelle des Akkommodationsvorganges entwickelt, die sich hinsichtlich ihrer Komplexität stark voneinander unterscheiden [Scr93b, Bur99, Scr01, Bur02, Her06, LiY06, Her07, Wee07b, Her08]. Im Rahmen dieser Arbeit wird das etablierte Modell von Burd et al. [Bur02] adaptiert und in der Softwareumgebung ANSYS (Version 10.0, ANSYS INC., Canonburg, USA) aufgebaut. Ziel der Simulation des Akkommodationsvorganges ist es, durch die zusätzliche Implementierung von fs-Laser induzierten Schnitten in das Linsenmodell die Veränderung der Verformbarkeit durch diese Schnitte bei der Akkommodation zu evaluieren.

4.2.1 Modellierung der Augenlinse

Der erste Schritt, um ein FEM-Modell der Linse zu erstellen, ist die Wahl der geometrischen Kontur des Linsenvolumens. Diese wird aus dem von Burd et al. [Bur02] entworfenen Modell einer 29-jährigen Linse übernommen. Es basiert auf Datensätzen, die aus mehreren Studien unter anderem von Brown [Bro73], Strenk [Str99] und Fincham [Fin37] entnommen sind, so dass eine vollständige Beschreibung des Linsenvolumens gegeben ist. Eine detaillierte Beschreibung kann der Veröffentlichung von Burd et al. [Bur02] oder dem Anhang A entnommen werden.

Das Modell differenziert das Linsenvolumen in drei Zonen: Den Linsenkern, den Kortex und die Linsenkapsel (siehe Abbildung 4.23). Jede Zone besitzt spezifische Abmessungen und unterschiedliche Materialeigenschaften. Zudem werden alle drei Bereiche als linear-elastisch und isotrop angenommen. Der Elastizitätsmodul der drei Areale sowie deren Poissonzahl, das Maß für die Kompressibilität, sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. So ist die Kapsel um drei Größenordnungen steifer und somit resistenter gegenüber einer Verformung als der Kern und der Kortex. Alle drei Gewebeanteile besitzen eine Poissonzahl um 0,5 und sind daher nahezu inkompressibel. Für die Kraftübertragung bei der Akkommodation werden die Zonulafasern in drei Bündel (anterior, posterior und äquatorial) mit unterschiedlicher Anzahl an Einzelfasern eingeteilt. Sie besitzen ein Verteilungsverhältnis von 6:3:1, das sich in der unterschiedlichen Steifigkeit der drei Bündel bemerkbar macht. Sie besitzen im

anterioren Bereich eine Steifigkeit von $66 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}}$, im posterioren $33 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}}$ und im äquatorialen $11 \cdot 10^{-3} \frac{\text{N}}{\text{mm}}$ [Bur02].

TABELLE 4.1: Elastizitätsmodul und Poissonzahl der verschiedenen Zonen innerhalb der Linse [Fis69a, Fis71, Kra97].

Linsenareal	Elastizitätsmodul $E \left[\frac{\text{N}}{\text{mm}^2} \right]$	Poissonzahl μ	Quelle
Kortex	$3,4170 \cdot 10^{-3}$	0,49	[Fis71]
Kern	$0,5474 \cdot 10^{-3}$	0,49	[Fis71]
Kapsel	1,27	0,47	[Kra97, Fis69a]

Das Linsenmodell wird dreidimensional konzeptioniert, obwohl Rotationssymmetrie vorliegt und eine vereinfachte zweidimensionale Simulation ausreichen würde, um die Verformung durch die Akkommodation zu beschreiben. Die Dreidimensionalität ermöglicht es, Schnittmuster in das Modell zu implementieren, die nicht vollständig rotationssymmetrisch sind, wie beispielsweise das in den experimentellen Untersuchungen verwendete Steering-Wheel-Muster. Um die Rechenzeit der Simulation einzugrenzen, wird die Anzahl der Elemente verringert indem das Modell auf ein Viertel des Linsenvolumens beschränkt wird. Das vollständige Modell des Linsenviertels wird in Abbildung 4.24 gezeigt. Eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Kraftansatzpunkte auf das Linsenviertel ermöglichen 21 Bündel aus Zonulafasern.

Die Vernetzung des Linsenmodells besteht aus verschiedenen Elementtypen. Für das Linsenvolumen (Kern, Kortex und Kapsel) wird das Element *solid 92*¹ gewählt. Es besitzt 10 Knotenpunkte in tetraedrischer Anordnung, die je drei Freiheitsgrade (Translation in alle drei Raumrichtungen) besitzen. Der besondere Vorteil des *solid92* Elements ist, seine Eignung für große Auslenkungen der Knotenpunkte. Das gesamte Linsenvolumen umfasst etwa 85.000 Elemente, da die Vernetzung im Bereich der dünnen Kapsel sehr fein ist. Die Zonulafasern werden durch etwa 1.000 einachsige

¹Elementtyp der FEM-Software ANSYS

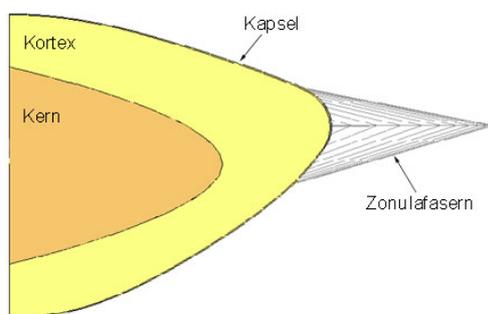


ABBILDUNG 4.23: Der Querschnitt durch das Linsenvolumen zeigt die Dreiteilung in Linsenkern, Kortex und Kapsel.

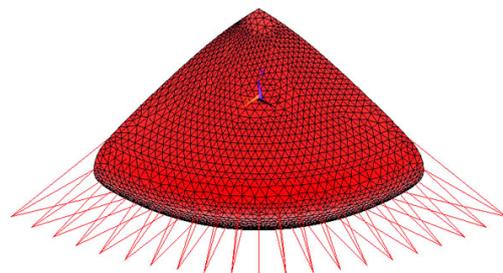


ABBILDUNG 4.24: 3D-Modell des Linsenviertels mit 21 Zonulafaserbündeln.

Feder-Dämpfer Elemente *combin14*² dargestellt. Das *combin14* Element besteht aus 2 Knotenpunkten, die je 6 Freiheitsgrade besitzen. Translation in alle drei Raumrichtungen sowie die Rotation um alle drei Raumachsen ist möglich.

Zu Beginn der Simulation befindet sich die Linse in ihrer vollständig akkommodierten Konfiguration. Keine äußere Kraft wirkt auf sie ein. Wie im physiologischen Anwendungsfall werden nun bei der Deakkommodation die Ansatzpunkte der Zonulafasern am Ziliarkörper um 0,363 mm nach außen verschoben. Durch die Streckung der Zonulafasern wirkt eine übertragene Zugkraft auf den Kapselsack, die zu einer Verformung der Kontur und zu einer Abflachung der Linse führt. Der Linsendurchmesser wird dabei um etwa 5 % gestreckt, während die maximale Kraft auf den Kapselsack etwa 0,1 N beträgt.

Der Akkommodationsprozess einer unbehandelten (nativen) Linse durch die Berechnung mittels der FEM-Methode ist in Abbildung 4.25 dargestellt. Die Abbildung zeigt die Linse in drei unterschiedlich ausgeprägten Stadien; ein Versatz der Zonulafaseransatzpunkte von 0,087 mm, 0,200 mm und 0,363 mm. Je größer die Verschiebung der Zonulafaseransatzpunkte, desto stärker ist die auftretende Kraft und desto ausgeprägter die Verformung der Linse. Die Farbkodierung gibt dabei den Versatz

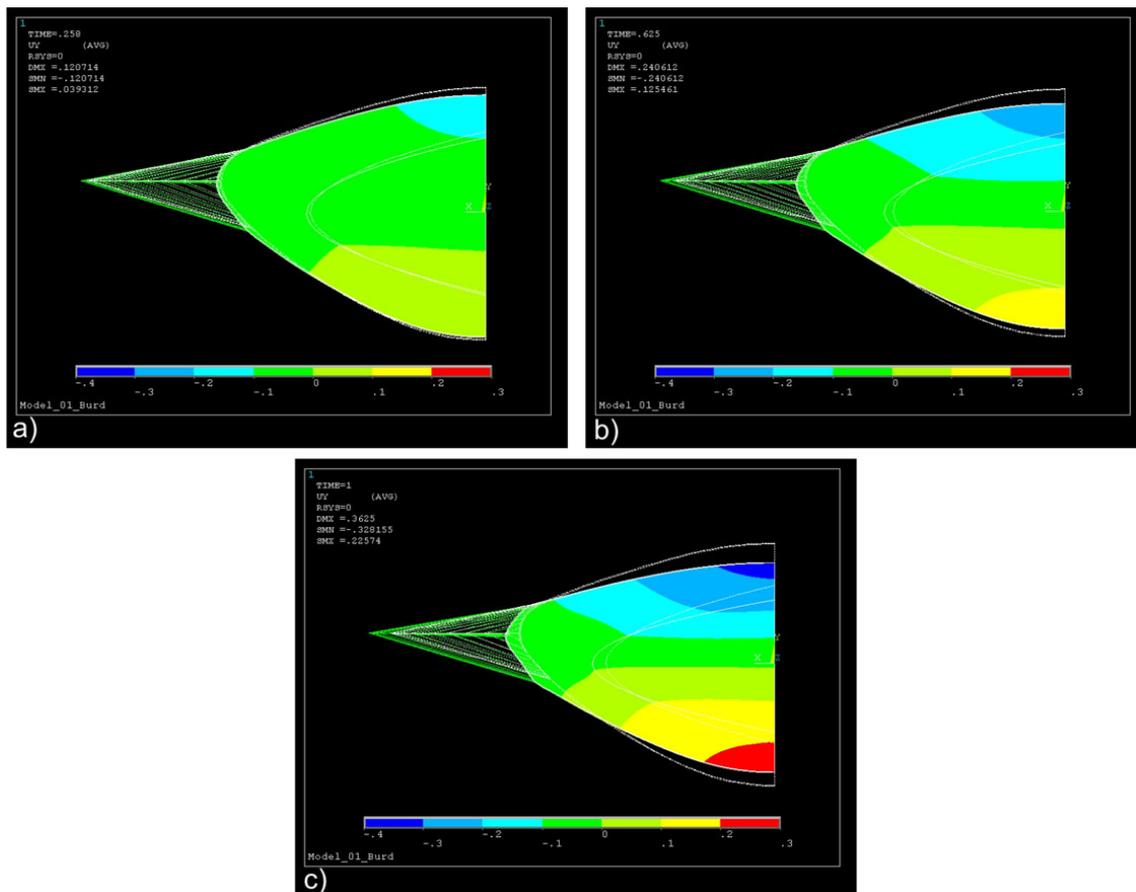


ABBILDUNG 4.25: Native Linse bei der simulierten Akkommodation mittels des FEM-Modells. a) Versatz der Zonulafaseransatzpunkte von 0,120 mm, b) von 0,240 mm, c) von 0,363 mm.

²Elementetyp der FEM-Software ANSYS

des Gewebes entlang der y-Achse (von Pol zu Pol) an. Blau stellt einen maximal negativen Versatz in Richtung des posterioren Pols dar, rot einen maximal positiven in Richtung des anterioren, grüne Bereiche unterliegen keiner Verschiebung.

Die Linsengeometrie während der Akkommodation kann für jedes Stadium direkt aus der FEM-Software entnommen werden. Die Krümmungsradien werden dabei, wie bei den experimentellen Untersuchungen, durch Sphären im zentralen Bereich (anterior 2,8 mm, posterior 2,0 mm) angenähert. Bei einem maximalem Versatz der Zonulaansatzpunkte von 0,363 mm nimmt die anteriore-posteriore Linsendicke um 0,554 mm ab. Dies entspricht einer normierten Linsendicke von 0,866 und somit einer Verformbarkeit von 13 %. Tabelle 4.2 fasst die ermittelten Daten der nativen Linse für

TABELLE 4.2: Geometrie einer nativen 29-jährigen Linse während der FEM-Simulation der Akkommodation bei unterschiedlicher Verschiebung der Zonulafaseransatzpunkte.

Versatz-stadium [i]	Versatz δ [mm]	a-p Dicke d [mm]	äquatorialer Durchmesser l [mm]	normierte Linsendicke η_u	anteriorer Radius r_a [mm]	posteriore Radius r_p [mm]
0	0,000	4,130	8,650	1,000	6,50	3,75
1	0,120	3,970	8,698	0,961	7,00	3,90
2	0,240	3,763	8,848	0,911	8,00	4,10
3	0,363	3,576	9,036	0,866	9,75	4,25

alle vier Stadien zusammen. Die Brechkraft der Linse, ermittelt in erster Näherung mit Formel 4.2, beträgt somit im vollakkommodierten Zustand 34,48 dpt und im deakkommodierten 27,95 dpt. Dies ergibt eine Akkommodationsamplitude von 7,25 dpt. Ein Vergleich der berechneten optischen Kraft (siehe Abbildung 4.26) mit den von Burd et al. [Bur02] publizierten Werten zeigt, dass die berechnete Brechkraft durchgängig erhöht ist. Dies lässt sich mit der Verwendung eines unterschiedlichen homogenen Brechungsindex erklären. Burd et al. verwendeten $n_L = 1,42$, wohingegen in dieser Simulation $n_L = 1,430$ [Dub01] für eine 29-jährige Linse verwendet wird. Wird der äquivalente Brechungsindex von 1,42 genutzt, liegt die Brechkraft im gleichen Bereich.

4.2.2 Einfluss des Elastizitätsmoduls

Die Wahl der Materialkennwerte entscheidet über die Güte des Simulationsergebnisses. Je besser sie bekannt sind, desto eher entspricht die Simulation der Realität. Leider sind die mechanischen Eigenschaften des Linsengewebes unzureichend bestimmt. Die wenigen Angaben in der Literatur unterscheiden sich zum Teil stark und sind abhängig von der Messmethode, mit der sie bestimmt wurden [Fis69a, Fis71, Kra97, Hey04, Wee05, Wee07a]. Die Auswahl der Kennwerte muss daher sorgsam beachtet werden. Im Folgenden soll gezeigt werden, in welchem Rahmen die Wahl der mechanischen Eigenschaften das Simulationsergebnis beeinflussen kann. So wird beispielsweise dem Gewebe ein Elastizitätsmodul zugewiesen, der einer älteren Linse entspricht. Die dabei verwendeten E-Module sind in Tabelle 4.3 zusammengestellt.

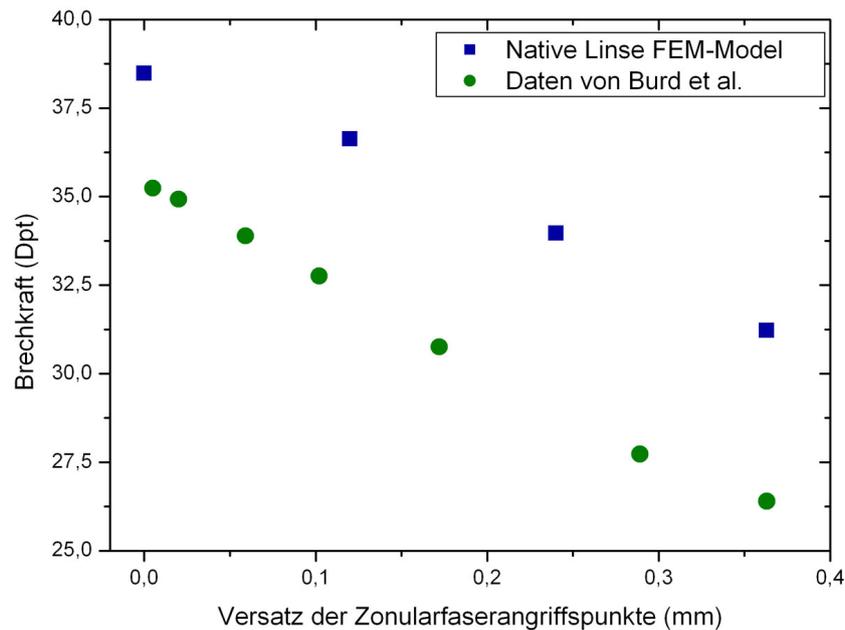


ABBILDUNG 4.26: Vergleich der berechneten Brechkraft vom FEM-Modell und den Daten von Burd et al. [Bur02] für das gleiche Modell.

Der Elastizitätsmodul der 45-jährigen Linse weist dabei einen um etwa 15 % erhöhten Elastizitätsmodul der Kapsel und des Kortex und einen 7-fachen Anstieg des E-Moduls im Kern gegenüber der 29-jährigen Linse auf. Das 71-jährige Modell weist im Vergleich einen um 22 % elastischeren Kortex und einen um das 130-fache erhöhten E-Modul des Kerns zur 29-jährigen Linse auf.

TABELLE 4.3: Elastizitätsmodul für Linsen verschiedenen Alters.

Linsenbestandteil	29-jährig [Bur02]	45-jährig [Bur02]	71-jährig [Hey04]
	$E \left[\frac{\text{N}}{\text{mm}^2} \right]$	$E \left[\frac{\text{N}}{\text{mm}^2} \right]$	$E \left[\frac{\text{N}}{\text{mm}^2} \right]$
Kapsel	1,27	1,45	1,45
Kortex	$3,417 \cdot 10^{-3}$	$3,98 \cdot 10^{-3}$	$2,67 \cdot 10^{-3}$
Kern	$0,547 \cdot 10^{-3}$	$3,9966 \cdot 10^{-3}$	$71,0 \cdot 10^{-3}$

Abbildung 4.27 zeigt die drei Modelle bei maximalem Versatz der Zonulafaseransatzpunkte von 0,363 mm. Die 29-jährige Linse erfährt eine Abnahme der a-p Linsendicke von $\Delta d_{29} = 0,554$ mm, die 45-jährige nur noch von $\Delta d_{45} = 0,491$ mm und die 71-jährige von $\Delta d_{71} = 0,231$ mm. Dies ist eine Verringerung der Dickenabnahme von 11 % bzw. 58 %. Auffällig ist, dass die verformten Konturen der beiden jüngeren Linsen ähnlich aussehen. Bei der 71-jährigen Linse hingegen tritt die Verformung in anderen Regionen auf. Der sehr harte Kern bewirkt ein „Umfließen“ der inneren Struktur. Die Linse erfährt eher eine Einschnürung an der Peripherie und somit eine Aufsteilung der Krümmungsradien als eine Abflachung.

Diese Abschätzung soll zeigen, dass die absoluten Ergebnisse der FEM-Simulation stark von dem verwendeten Elastizitätsmodul abhängen. Da jedoch der Einfluss der Schnittgeometrie auf die Än-

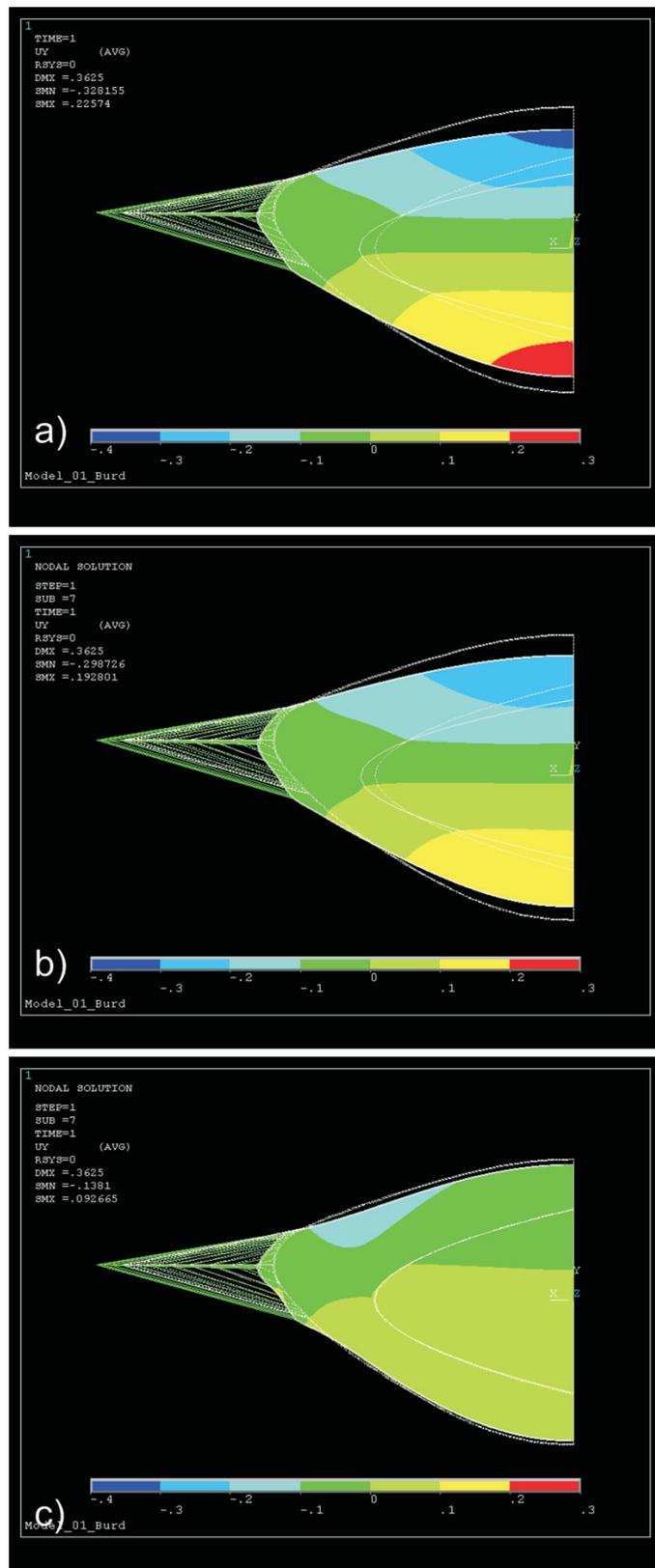


ABBILDUNG 4.27: Einfluss des Elastizitätsmoduls auf die Verformung während der Akkommodation in der FEM-Simulation. a) Burd et al. 29-jährig [Bur02], b) Burd et al. 45-jährig [Bur02], c) Heys et al. 71-jährig [Hey04].

derung der Verformung evaluiert wird, ist die absolute Verformung von untergeordneter Bedeutung. Im Folgenden wird bei der Simulation des Linsenmodells mit applizierten Schnittmustern mit den Materialkonstanten der 29-jährigen Linse von Burd et al. [Bur02] gearbeitet, da dies ausreicht, um eine Veränderung durch die Schnittstrukturen nachzuweisen. Sollte in einem späteren Stadium die FEM-Methode beispielsweise für die Optimierung der Schnittmuster für die fs-Lentotomie genutzt werden, muss das Linsenmodell in Bezug auf Materialkennwerte und Geometrie der Linse altersabhängig entwickelt und optimiert werden.

4.2.3 Implementierung der Schnittmuster

Im Rahmen dieser Arbeit werden drei verschiedene Schnittmuster in das Linsenmodell implementiert und die auftretenden Verformungen während der Akkommodation verglichen. Eines der Schnittmuster ist das in den experimentellen Untersuchungen verwendete Steering-Wheel-Muster (SW) mit vergleichbaren Abmessungen. Das Muster hat einen äußeren Durchmesser von 5 mm und einen inneren von 2 mm. Die Höhe des Musters beträgt - anders als bei den Experimenten - 2,25 mm, wobei es 1 mm unterhalb und 1,25 mm oberhalb im Bereich des Linsenäquators platziert wird. Da sich in der gesamten Linse 12 Speichen befinden, wird das Viertel mit 4 Speichen ausgestattet. Das Steering-Wheel-Muster (SW) innerhalb des Linsenviertels sowie die beiden im Folgenden beschriebenen Muster sind in Abbildung 4.28 dargestellt. Das zweite Muster, das sogenannte Kegelstumpf-Steering-Wheel (KSW), ist dem ursprünglichen Steering-Wheel-Muster sehr ähnlich, besitzt jedoch anstatt einer senkrechten frontalen Schnittfläche eine im Winkel von 25° angeordnete. Die Fläche liegt dabei entlang der Zugrichtung der Zonulafasern. Das dritte Schnittmuster, der Doppelkegel (DK), hat eine

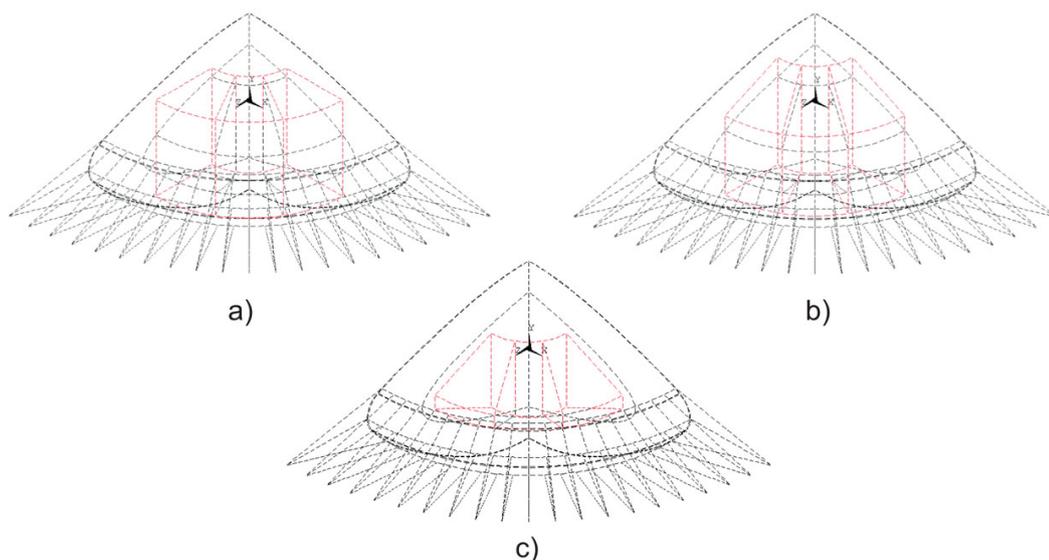


ABBILDUNG 4.28: Implementierte Schnittmuster: (a) Steering-Wheel-Muster (SW), (b) Kegelstumpf-Steering-Wheel (KSW), (c) Doppelkegel im Kern (DK).

andere Form. Der Durchmesser der äußeren und inneren Grenze der Struktur von 5 mm und 2 mm bleiben erhalten, jedoch wird die Höhe des Musters dem Linsenkern angepasst, so dass es sich nur im Inneren des Kerns befindet. Somit besitzt der innere Zylinder eine Höhe von 1,8 mm und der äußere von 0,34 mm. Daraus ergibt sich, dass die beiden frontalen Flächen, die die Struktur abschließen, in einem Winkel von $22,8^\circ$ angeordnet sind. Genau wie beim Steering-Wheel-Muster besitzt auch dieser Doppelkegel vier Speichen.

Die fs-Laser-Schnitte werden durch *shell93* Elemente mit einem sehr geringen Elastizitätsmodul von $1 \cdot 10^{-6} \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ und mit einer Poissonzahl von 0,49999 (Inkompressibilität) im Modell dargestellt. Das *shell93* Element ist ein Mantelelement, das sich besonders gut eignet, um gekrümmte Flächen darzustellen. Dem Element wird eine konstante Dicke von 5 μm zugeordnet. Seine Knotenpunkte besitzen 6 Freiheitsgrade (Translation in alle Raumrichtungen sowie Rotation um alle Raumachsen). Ein gesamtes Schnittmuster besteht aus etwa 1500 Elementen.

Abbildung 4.29 zeigt die drei Modelle mit den implementierten Schnittmustern im Vergleich zu dem Modell der nativen Linse bei maximalem Versatz von 0,363 mm der Zonulafaseransatzpunkte. Alle Linsen erfahren beim Zug der Zonulafasern eine Abflachung, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Die anteriore-posteriore Linsendicke sowie der äquatoriale Linsendurchmesser und die Krümmungsradien für alle vier Modelle sind in Tabelle 4.4 zusammengestellt.

TABELLE 4.4: Änderung der Geometrie der verschiedenen Linsenmodelle bei maximalem Versatz von 0,363 mm der Zonulafasern

Muster	a-p Dickenänderung d [mm]	äquatoriale Durch- messeränderung l [mm]	anteriorer Radius r_a [mm]	posteriore Radius r_p [mm]	Steigerung Verformbarkeit [%]
ohne	0,554	0,386	9,75	4,25	–
SW	0,631	0,404	10,75	4,30	13,9
KSW	0,594	0,410	10,00	4,25	7,2
DK	0,633	0,362	10,50	4,30	14,3

Die Linsen mit eingebrachtem Schnittmuster weisen eine stärkere Verformbarkeit auf. Das Steering-Wheel-Muster und das Muster mit dem Doppelkegel zeigen einen deutlichen Anstieg der Deformierbarkeit. Bei maximal angreifender Kraft erzielen sie eine um 14 % höhere Verformung. Das Kegelstumpf-Steering-Wheel Muster erreicht nur eine Steigerung von 7 %. Die erhöhte Verformbarkeit wird auch beim Betrachten der Krümmungsradien deutlich. So wird bei den Krümmungsradien eine stärker ausgeprägte Änderung durch die eingebrachten Schnittmuster deutlich. Auch hierbei erzielen das Steering-Wheel-Muster und der Doppelkegel eine größere Änderung als die native Linse oder die Kegelstumpf-Steering-Wheel-Struktur. Bei maximalem Versatz der Zonulafaserangriffspunkte erreicht das Steering-Wheel-Muster im Vergleich zur nativen Linse eine um 10,3 % erhöhte Änderung des vorderen und eine um 1,3 % erhöhte des hinteren Krümmungsradius. Bei dem Doppelkegel liegen sie bei 7,7 % und 1,3 %. Das Kegelstumpf-Steering-Wheel-Muster erreicht nur einen Anstieg von 2,6 % beim vorderen und keine Änderung beim hinteren Krümmungsradius. Insgesamt

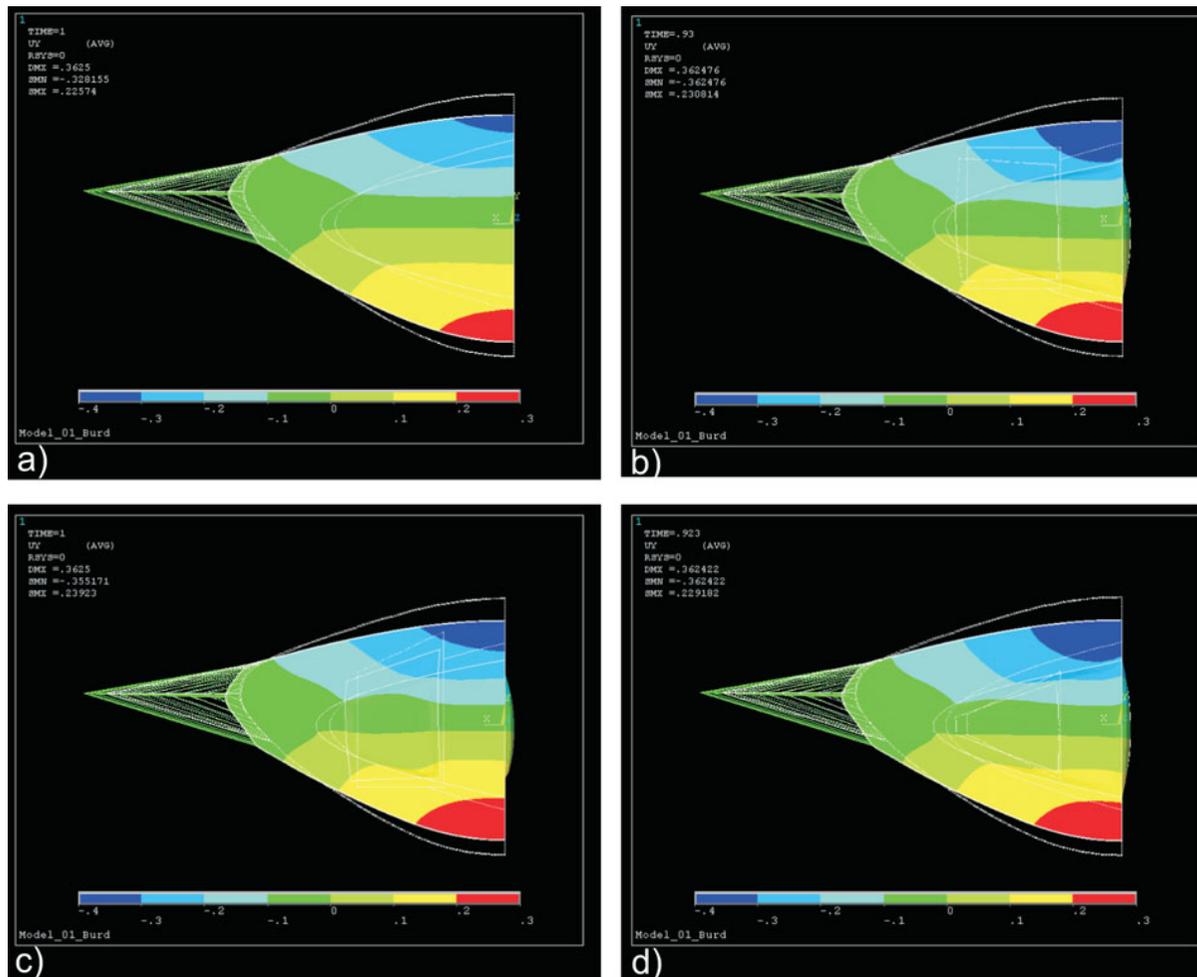


ABBILDUNG 4.29: Alle 4 Modelle bei maximalem Versatz der Zonulafasern a) native Linse, b) Steering-Wheel-Muster c) Kegelstumpf-Steering-Wheel-Muster d) Doppelkegel im Kern. Die Farbskala gibt den Versatz des Gewebes in Richtung der Pole an. Blau: eine maximal negative Verschiebung, rot: eine maximal positive Verschiebung. Grüne Bereiche verschieben sich nur geringfügig.

betrachtet, erfährt das normale Steering-Wheel-Muster die größte Änderung. Dies wird besonders deutlich, wenn die Brechkraft der Modelllinsen, wie auch bei der experimentellen Untersuchung in Abschnitt 4.1.4, in erster Näherung nach Formel 4.2 bestimmt wird. Die Brechkraft der Linsen für die maximale Auslenkung der Zonulafaseransatzpunkte sind in Tabelle 4.5 dargestellt. Es zeigt sich, dass das Steering-Wheel-Muster mit seiner maximalen Akkommodationsamplitude von 7,9 dpt im Vergleich zu dem Modell der nativen Linsen (7,25 dpt) eine Steigerung von 0,65 dpt (9,0 %) erreicht. Die Akkommodationsamplitude des Kegelstumpf-Steering-Wheels bleibt nahezu konstant und der Doppelkegel erreicht eine Steigerung von 3,2 %.

TABELLE 4.5: Änderung der Brechkraft bei maximaler Deakkommodation bei den verschiedenen Linsenmodellen.

Muster	Brechkraft voll akkommodiert [dpt]	Brechkraft voll deakkommodiert [dpt]	Akkommodations- amplitude [dpt]	Steigerung [%]
ohne	38,48	31,23	7,25	–
SW	38,48	30,58	7,90	+9,0
KSW	38,48	31,26	7,22	–0,4
DK	38,48	31,00	7,48	+3,2

Die FEM-Simulation der Akkommodation zeigt, dass die implizierten Schnitte eine stärkere Verformbarkeit der Linsen bewirken. Die auftretenden Änderungen unterscheiden sich jedoch von denen in den Experimenten. Dies kann zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei dem Linsenmodell um eine idealisierte Linse handelt und dass beim Fisher-Spinning-Test noch andere Kräfte wirken als jene, die während der realen Akkommodation durch den Zug der Zonulafasern ausgelöst werden.

4.3 Fazit aus den Untersuchungen zur Flexibilitätssteigerung

Die experimentellen Untersuchungen zur fs-Lentotomie an humanen Spenderaugen konnten zeigen, dass sich die Flexibilität des Linsengewebes durch das Einbringen der Mikroschnitte um 16 % steigern ließ. Auch die durchgeführten FEM-Simulationen bestätigen die erhöhte Verformbarkeit (Flexibilität) der Linse nach der fs-Laser-Behandlung. Hierbei konnte eine Steigerung der Akkommodationsamplitude von 9 % erreicht werden. Experiment und Simulation stimmen nicht vollständig überein. Diese Diskrepanz lässt sich durch die biologische Vielfalt, die auftretenden Veränderungen durch den Tod des Gewebes und die Wahl der Konturdaten und Materialkonstanten des Linsenmodells erklären. Eine direkte Korrelation zwischen Experiment und Modell kann nur erfolgen, wenn exakt eine der im Experiment verwendeten Linse als Modell nachempfunden wird.

Ob sich dieser eindeutige Trend einer erhöhten Flexibilität aus Experiment und Simulation auf *in vivo* Linsen eines Patienten übertragen lässt, ist bisher ungewiss und bedarf einer eigenständigen klinischen Studie. Bevor jedoch das Verfahren der fs-Lentotomie am humanen Patienten angewendet

werden kann, muss in einem ersten Schritt gezeigt werden, dass durch die fs-Laser-Behandlung in der Linse keine ungewollten Nebeneffekte auftreten und die Behandlung als sicher und unbedenklich betrachtet werden kann.

Um dem Ziel einer Anwendung am Patienten näherzukommen, wird im Rahmen dieser Arbeit eine Studie zur Wundheilung und der Belastung des Auges durch die Laserstrahlung am Tiermodell durchgeführt. Ziel dabei ist, ein Schädigungspotential bei der Behandlung auszuschließen. Zur Durchführung der fs-Lentotomie innerhalb einer Tierstudie wird eine mobile, im Alltag einer Tierklinik einsetzbare Lasereinheit mit angepasstem Applikator benötigt. Die Applikationseinheit muss an das Patientenaugen (Kaninchen) angepasst werden, um ein sicheres Einbringen der Schnitte in die Linse zu gewährleisten. Im folgenden Teil dieser Arbeit wird daher der Aufbau der kompakten und mobilen Lasereinheit beschrieben. Im Anschluss erfolgt die Darstellung der Wundheilungsstudie am Tiermodell.

5 Entwicklung und Charakterisierung der Operationsanlage zur Presbyopiebehandlung

Neben den medizinisch-biologischen Voraussetzungen muss auch die technische Machbarkeit der fs-Lentotomie eruiert werden. Dazu gehört neben einer geeigneten fs-Laserquelle, auch ein an den Patienten angepasster komfortabler Laserpulsapplikator. Die Demonstration, dass die fs-Laserpuls-induzierten Schnitte innerhalb der Linse keine unerwünschten Nebeneffekte wie beispielsweise eine Kataraktentwicklung auslösen, ist der nächste Schritt zu einer erfolgreichen Presbyopiebehandlung. Dazu ist es zwingend notwendig, zunächst eine *in vivo* Untersuchung zur Wundheilung der Linse sowie eine Risikobewertung zur Netzhautsicherheit durchzuführen. Für eine solche Studie muss eine Laseroperationsanlage entwickelt werden, die außerhalb des Laserlabors einsetzbar ist und in einer klinischen Umgebung in Betrieb genommen werden kann.

Im Folgenden werden die Rahmenbedingungen vorgestellt, die eine solche fs-Lentotomie Operationsanlage für die *in vivo* Anwendung erfüllen muss. Anschließend wird die technische Umsetzung dargestellt. Bevor die Laseranlage für die *in vivo* Studie freigegeben wird, erfolgt eine vollständige Charakterisierung der Schnittqualität an Modellschichten und an Linsen *in vitro*.

5.1 Anforderungen an die mobile Lasereinheit

Die Behandlung von Patienten setzt voraus, dass die Laseroperationsanlage einen sicheren Ablauf der Laserprozedur gewährleistet. Neben dem optischen Aufbau von Laserquelle und der 3D-Ablenkeinheit für die Laserpulse müssen Operationsdauer, Patientenposition sowie die Fixierung des Auges in Relation zur Ablenkeinheit berücksichtigt werden. Um sicher zu gehen, dass die Laserpulse am gewünschten Ort appliziert werden, wird zudem eine bildgebende Kontrolle der Linsenposition benötigt.

Die Anforderungen für die optischen Komponenten ergeben sich aus der gewünschten Applikationszone und deren Zugangsmöglichkeit, die in Abbildung 5.1 in einer schematischen Skizze gezeigt werden. Die zu applizierenden Schnittmuster benötigen einen Bearbeitungsraum von 5 x 5 x 3 mm, etwa 1 mm unterhalb des vorderen Linsenpols. Die Linse liegt dabei abhängig vom Patienten ca. 4 - 6 mm innerhalb des Auges. Wird die Optik für eine spätere humane Anwendung ausgelegt, muss die Kontur des menschlichen Schädels mit einbezogen werden. Es ergibt sich ein durch Nase und Stirn bedingter äußerer Bauraum. Um genügend Freiheit im Gesichtsfeld zu garantieren, sollte ein Abstand von mindestens 30 mm zwischen der Augenoberfläche und der letzten fokussierenden Optik einge-

halten werden. Zudem wird eine Fixationshalterung benötigt, die das Auge in bekannter Relation zur fokussierenden Optik in Position hält und die Brechkraft der Hornhaut kompensiert.

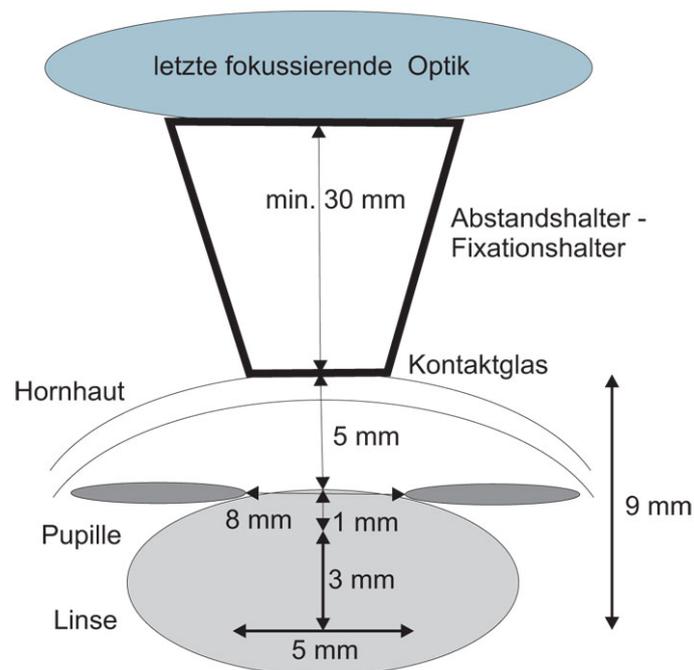


ABBILDUNG 5.1: Schematische Darstellung der Applikationszone der fs-Laserpulse innerhalb der Augenlinse.

Die geometrischen Voraussetzungen, bedingt durch die Anatomie des Auges und des Schädels, werden durch die Anforderungen an die Laserstrahlung zum Erreichen eines optischen Durchbruchs ergänzt. Zum Auslösen eines LIOB innerhalb der Linse wird eine Schwellfluenz von $1 - 3 \frac{\text{J}}{\text{cm}^2}$ bei einer Intensitäten von $5 \cdot 10^{11} - 10 \cdot 10^{11} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ benötigt [Hei01, Rip07]. Gleichzeitig skaliert die Präzision der Schnitte sowohl mit der erreichten Fokusgröße als auch mit der insgesamt deponierten Energie pro Laserspot. Je kleiner der Fokusbereich und je geringer die eingebrachte Energie ist, desto präziser erfolgt der Schnitt innerhalb der Linse. Daraus folgt, dass eine möglichst hohe numerische Apertur unter Berücksichtigung aller geometrischen Anforderungen Anwendung finden sollte.

Eine Fixation des Auges, einhergehend mit einer Ablation der Hornhaut, führt vorübergehend zu einem erhöhten Augeninnendruck, der eine Reduktion der Blutversorgung der Netzhaut verursachen kann [Sci08]. Diese Gefahr der Unterversorgung besteht auch bei der Fixierung des Auges bei der fs-Lentotomie; daher sollte die Laserprozedur so kurz wie möglich sein. Da für einen präzisen Schnitt die Laserpulse in einem äquidistanten Abstand in das Gewebe appliziert werden müssen, muss die 3D-Ablenkeinheit in der Lage sein, ein Scannen über diese Distanz des räumlichen Pulsabstandes Δx innerhalb der Zeitspanne von zwei Pulsen zu ermöglichen. Andernfalls kann es zu einer Pulsüberlappung kommen, die durch das Herabsenken der Schwellfluenz zum LIOB (siehe Abschnitt 2.3.1) eine unerwünscht starke Gewebeveränderung auslöst. Es muss somit ein Kompromiss zwischen hoher Pulswiederholfrequenz und möglicher Scangeschwindigkeit gefunden werden.

Zu den peripheren Einheiten gehören neben der Fixationseinheit, die das Auge während des operativen Eingriffs in Position hält, auch eine Bildgebung, die es ermöglicht, die Lage des Auges und der Linse in Relation zur Fokusebene zu bestimmen. Nur so kann das Schnittmuster exakt innerhalb der Linse platziert werden. Für den Komfort des Patienten und des Operators sollte die Applikationszone frei zugänglich sein, damit der Kopf bzw. das Auge des Patienten einfach darunter positioniert werden kann. Entsprechend der benötigten Transportfähigkeit der Operationsanlage sollte diese möglichst kompakt, einfach aufzustellen und ohne besondere elektrische und klimatische Voraussetzungen in Betrieb zu nehmen sein.

5.2 Technische Umsetzung der Anforderungen

Grundsätzlich besteht die fs-Lentotomie-Lasereinheit aus folgenden in Abbildung 5.2 schematisch dargestellten Komponenten. Eine fs-Laserquelle liefert die benötigten Laserpulse, die intern im Laser oder extern selektierbar sind. Der Laserstrahl wird über eine Transferoptik an die Apertur der 3D-Ablenkeinheit, die den in Abschnitt 5.1 definierten Arbeitsraum abdecken kann, angepasst. Das Patientenauge wird mit einem Abstandshalter und einer Saugmaske in bekannter Relation zur Fokusebene der Optik fixiert, wobei ein Bildgebungsverfahren die Kontrolle der Lage des Auges sowie der Linse ermöglicht. Als bildgebendes Verfahren eignet sich besonders die optische Kohärenztomographie (OCT) (siehe Abschnitt 5.2.3), da sie, ähnlich dem Ultraschallverfahren, ein Schnittbild der Vorderkammer des Auges generiert [Hua91, Dre01], so dass die genaue Position der Linse im Auge bestimmt werden kann.

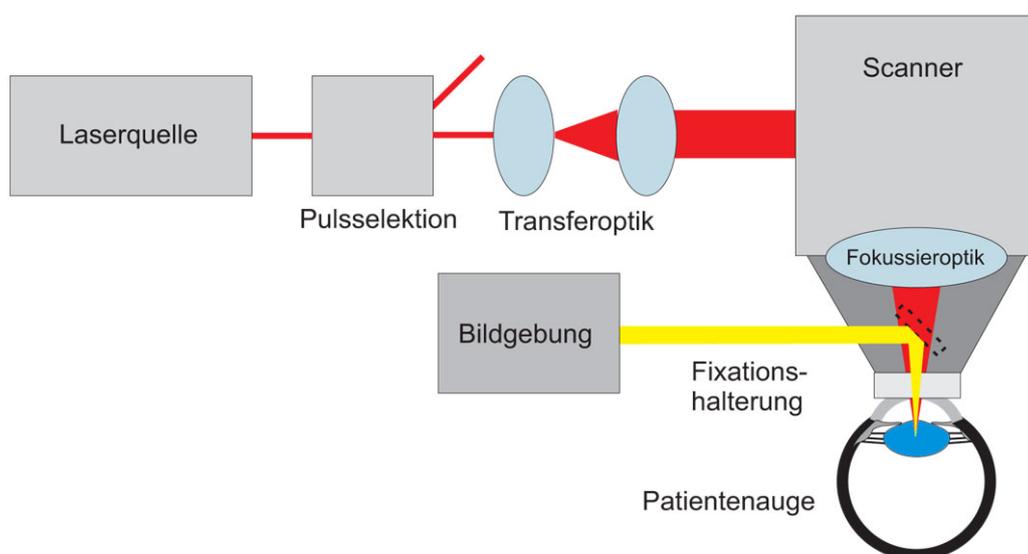


ABBILDUNG 5.2: Schematische Darstellung der fs-Lentotomie-Lasereinheit, bestehend aus einer Laserquelle, einem Pulselektor, einer Transferoptik und einer 3D-Ablenkeinheit mit fokussierender Optik. Zudem wird ein bildgebendes Verfahren genutzt, um die Position des Patientenauges während der Fixation zu bestimmen.

Die Kernkomponenten der Operationsanlage sind die 3D-Ablenkeinheit mit der Fokussieroptik und die Laserstrahlquelle. Das benötigte Bearbeitungsfeld von lateral 5x5 mm wird von einem 2D-Galvanometerscanner (SK1020, SCANLAB, Puchheim) in Kombination mit einer f- Θ -Optik der Brennweite von $f = 55$ mm erreicht. Die 55 mm Abstand von Optik zur Applikationszone innerhalb der Linse berücksichtigen den benötigten Raum, der durch die Kontur des menschlichen Gesichts vorgegeben ist. Die Brennweite und die Apertur der f- Θ -Optik sowie des Galvanometerscanners von 20 mm ergeben eine numerische Apertur von $NA = 0,18$. In erster Näherung ist diese über die Gleichung $2\omega_0 = 1,22 \frac{\lambda}{NA}$ mit dem Fokusbereich $2\omega_0$ und der Wellenlänge der Laserstrahlung λ verknüpft. Zum Erreichen der Schwellfluenz von $3 \frac{J}{cm^2}$ im Fokusquerschnitt wird, abhängig von der Wellenlänge des verwendeten Lasersystems, eine Pulsenergie zwischen $0,7 \mu J$ ($\lambda = 800$ nm) und $1,3 \mu J$ ($\lambda = 1100$ nm) zum Auslösen des LIOB benötigt.

Die Spezifikationen, die sich aus den Anforderungen der fs-Lentotomie an das Lasersystem ergeben, sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst. Das als Strahlquelle gewählte Faser-basierte fs-Lasersystem FCPA μ JEWEL D-400 der Firma IMRA AMERICA INC. (Ann Arbor, USA), dessen Kennwerte auch in Tabelle 5.1 aufgeführt sind, eignet sich ausgezeichnet für die fs-Lentotomie, da es die gewünschten Spezifikationen erfüllt.

TABELLE 5.1: Gewünschte Laserspezifikationen für die Laserstrahlquelle und die Spezifikationen der gewählten Laserquelle FCPA μ JEWEL D-400 von IMRA AMERICA INC.

Laserparameter	gewünschte Spezifikation	FCPA μ JEWEL D-400 [Imr06]
Pulslänge [fs]	< 500	306
Pulsenergie [μ J]	> 3	3,74
Repetitionsrate [kHz]	> 50	100
Wellenlänge [nm]	800 – 1100	1040,8
M^2	< 1,5	1,32

Für die OCT-Bildgebung wurde ein kommerziell erhältliches Spaltlampen-OCT erworben (SL-OCTTM, HEIDELBERG ENGINEERING GMBH, Heidelberg), das speziell für den Vorderabschnitt des Auges optimiert ist. Die OCT-Einheit wird von der Spaltlampe entkoppelt und an die Lasereinheit adaptiert. Nach der Auslegung und Wahl der drei Kernkomponenten werden diese zu einer mobilen und kompakten Operationsanlage für die fs-Lentotomie zusammengefügt.

5.2.1 Lasersystem

Das FCPA μ JEWEL D-400 Lasersystem besteht aus einem Ytterbium-Faser-Oszillator und einer zwei-stufigen, faserbasierten Verstärkereinheit aus weiteren Ytterbium-Fasern (siehe Schemazeichnung in Abbildung 5.3). Die Seed-Pulse des Faseroszillators werden mittels der *Chirped Pulse Amplification* (CPA) hochverstärkt, so dass eine mittlere Leistung von über 300 mW erreicht wird. Die Repetitionsrate des Lasersystems von 100 kHz realisiert ein akustooptischer Modulator (AOM) innerhalb des Vorverstärkers, der einzelne Pulse zur Hochverstärkung auswählt. Die ganzheitliche Gestaltung aus

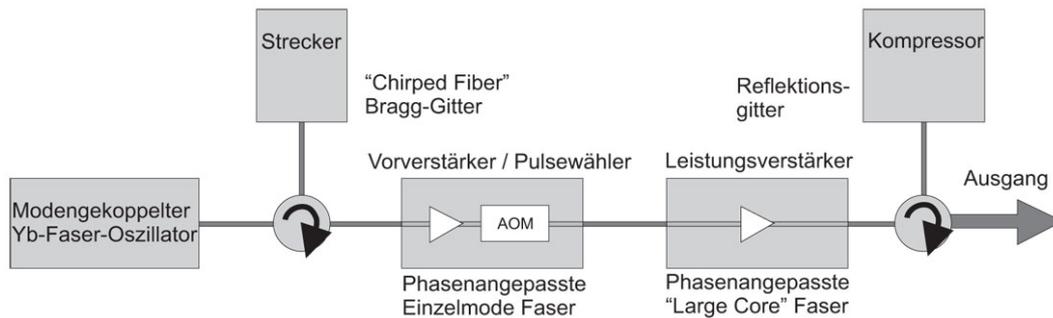


ABBILDUNG 5.3: Schematischer Aufbau des FCPA μ JEWEL D-400 Lasers der Firma IMRA.

Faserkomponenten ermöglicht einen sehr kompakten Aufbau des Laserkopfes, dessen Gehäuseabmessungen nur 55 x 40 x 13,3 cm ausmachen. Darüber hinaus kann auf eine Wasserkühlung verzichtet werden. Neben dem Laserkopf besteht das System weiterhin aus einem ähnlich kompakten Kontrollergehäuse (45 x 38,5 x 19,3 cm), in dem sich neben der Steuerung auch der Faseroszillator befindet.

Strahlcharakterisierung

Zur optimalen Auslegung der optischen Komponenten vom Laserausgang zur Ablenkeinheit wird die Laserstrahlcharakteristik, die vom Hersteller angegeben ist (siehe Tabelle 5.1), experimentell überprüft. Die spektrale Breite des Lasersystems (siehe Abbildung 5.4) beträgt 7,58 nm (FWHM), bei einer Zentralwellenlänge von 1040,5 nm (HR 2000 CG, OCEANOPTICS, Dunedin, USA). Die Pulsenergie am Laserausgang kann nur indirekt über die mittlere Leistung von 360 mW (407A, Spektra Physics, Irvine, USA) und die Pulswiederholfrequenz von 99,85 kHz (DPO 4104, TEKTRONIX, Beaverton, USA) zu 3,6 μ J bestimmt werden. Zur Bestimmung der Divergenz und der Strahlsym-

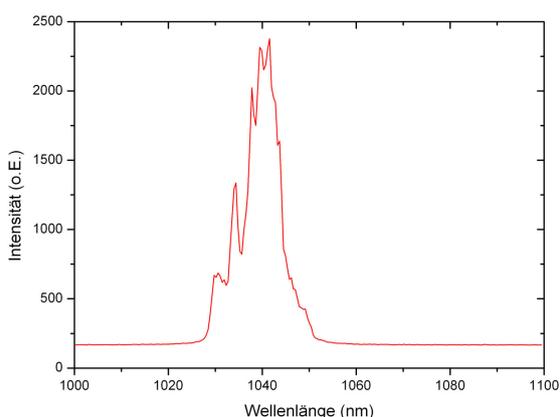


ABBILDUNG 5.4: Spektrum der fs-Laserpulse des FCPA μ JEWEL D-400 Lasersystems. Die spektrale Bandbreite beträgt 7,58 nm (FWHM) bei einer Zentralwellenlänge von 1040,5 nm.

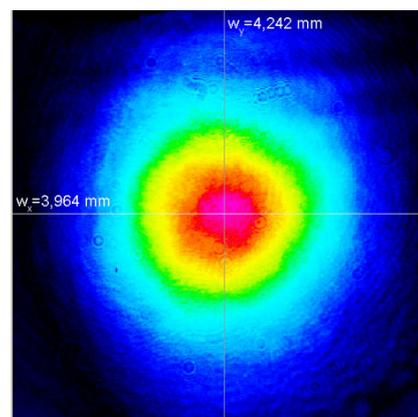


ABBILDUNG 5.5: Strahlprofil 20 cm hinter dem Laserausgang des FCPA μ JEWEL D-400 Lasersystems.

metrie wird das räumliche Intensitätsprofil der Laserpulse am Laserausgang sowie in verschiedenen weiteren Abständen ermittelt (WINCAMD, DATARAY INC., Boulder Creek, USA). Der Strahldurchmesser 200 mm hinter dem Laserausgang beträgt horizontal 3,96 mm und vertikal 4,24 mm (siehe Abbildung 5.5). Dies entspricht einer Elliptizität von 0,93. Die Strahldivergenz beträgt $-0,28$ mrad im Halbwinkel. Zusammenfassend ergibt sich eine Übereinstimmung der Angaben des Herstellers mit den experimentell bestimmten Ergebnissen.

5.2.2 Optischer Aufbau

Primäre Zielsetzung bei der Auslegung des optischen Pfads der Operationsanlage ist die möglichst einfache Anordnung und leichte Justierbarkeit der Komponenten. In Abbildung 5.6 sind der Strahlverlauf und die verwendeten Komponenten dargestellt. Da das FCPA μ JEWEL D-400 Lasersystem keine interne Möglichkeit zur Pulsselektion besitzt, muss dazu eine optische Komponente integriert werden. Hierzu wird ein akustooptischer Modulator (AOM) (MTS80-A3-1064AC, AA OPTO-ELECTRONIC, Orsay, Frankreich oder AOM-40R, INTRACTION CORP., Bellwood, USA) verwendet, der Schaltzeiten von $1,5 \mu\text{s}$ bzw. $0,250 \mu\text{s}$ besitzt und somit eine Selektion einzelner Laserpulse oder Pulszüge ermöglicht. Der AOM ist so in den optischen Aufbau integriert, dass die Laserstrahlung ihn ohne das entstehende Bragg-Gitter unbeeinflusst in der 0. Beugungsordnung durchlaufen kann und auf eine Strahlfalle trifft. Wird durch die akustische Welle ein Bragg-Gitter erzeugt, werden die Laserpulse mit einer Effizienz von 85 % in die 1. Beugungsordnung umgelenkt und weiter zum 3-Achsablenksystem geführt. Da die Apertur des AOM geringer als die Strahltaile des emittierten Laserstrahls ist, wird diese durch ein Teleskop in Galileischer Anordnung, bestehend aus Achromaten

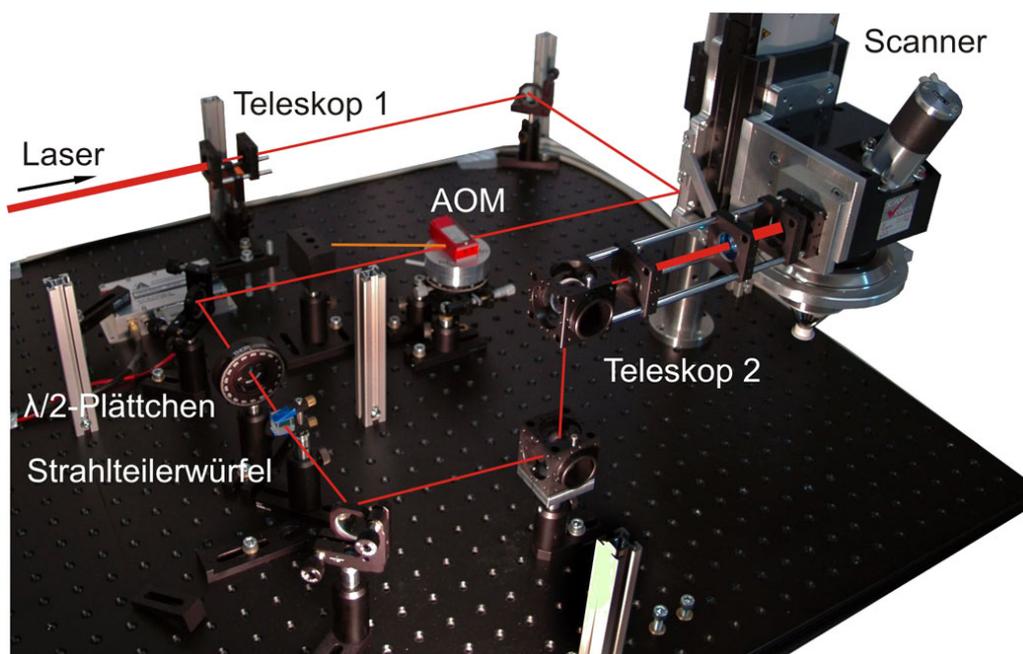


ABBILDUNG 5.6: Prinzipieller optischer Pfad des Laserstrahls in der Operationsanlage.

der Brennweiten $f = 60$ mm und $f = -20$ mm, angepasst. Bevor der Strahl nach dem AOM durch ein weiteres Teleskop ($f = -10$ mm und $f = 100$ mm) an die Apertur der 3D-Ablenkeinheit und der f - Θ -Optik von 20 mm angepasst wird, durchläuft er ein $\frac{\lambda}{2}$ -Plättchen und einen polarisierenden Strahlteilerwürfel. Dies ermöglicht das Einstellen der Pulsenergie an der Probe.

5.2.3 Laserpulsapplikator

Die Aufgabe des Laserpulsapplikators ist das definierte Platzieren der Laserpulse innerhalb der Linse, um ein Schnittmuster zu erzeugen, das die Flexibilität des Linsengewebes erhöht. Zum Laserapplikator gehören die 3D-Ablenkeinheit, die Fixations-einheit für das Patientenaug sowie die Vorrichtung der OCT-Einkopplung.

Abbildung 5.7 zeigt ein 3D-Modell des entwickelten Applikators. Er besteht aus einem rechtwinkligen Grundgestell, an dem sowohl der 2D-Galvanometerscanner auf einer Linearachse als auch die Einkopplung der OCT-Bildgebung montiert sind. So ist der Galvanometerscanner in Relation zum waagerechten Teil des Grundgestells in der Höhe durch die Bewegung der Linearachse verstellbar und ein Verfahren des Fokus entlang der optischen Achse wird ermöglicht. Zur Einkopplung der OCT wird ein ausreichender Bauraum seitlich des Abstandhalters benötigt, da die optischen Komponenten der OCT dort am Applikator befestigt werden müssen. Aufgrund der Gesichtskontur bietet nur die temporale Seite des Auges diesen benötigten Platz. Da die Behandlung beider Augen mit dem Applikator möglich sein soll, ist die OCT-Einkopplung so konzipiert, dass sie um 180° schwenkbar ist.

Die Einkopplung besteht aus einem auf einer Profilschiene verschiebbaren Spiegel (siehe Abbildung 5.8), der in den Strahlengang des Lasers über dem Auge eingeschoben werden kann, um ein Schnittbild des fixierten Auges zu generieren. Dabei ist die Halterung der Profilschiene über ein drehbares Gleitlager mit dem Grundgestell des Applikators verbunden (siehe Abbildung 5.9) und ermöglicht das Schwenken. Der zur Fixationshalterung des Auges gehörende Abstandhalter kann über eine Führungsnut, bestückt mit federnden Druckstücken, ähnlich einem Bajonettverschluss, leicht an der schwenkbaren OCT-Einkopplung befestigt werden (siehe Abbildung 5.10). Der Abstandhalter besitzt zudem eine Aussparung, damit der Spiegel, der den OCT-Strahlengang in den des Lasers überlagert, eingefahren werden kann. Die Fixation des Patientenauges wird über die Saugmaske realisiert, die

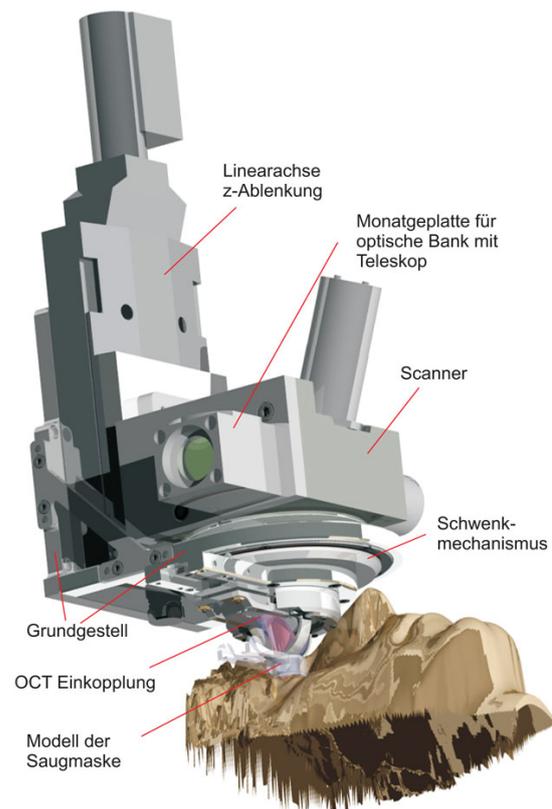


ABBILDUNG 5.7: 3D-Modell der Applikationseinheit [Hot06].

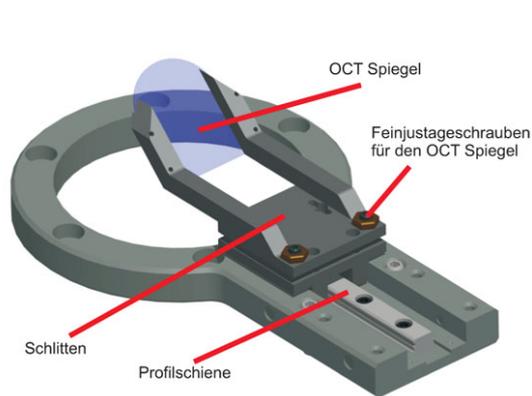


ABBILDUNG 5.8: 3D-Modell der Einkopplung der OCT. Ein auf einem Schlitten befestigter justierbarer Spiegel kann auf einer Profilschiene in den bestehenden Strahlengang eingeschoben werden [Hot06].

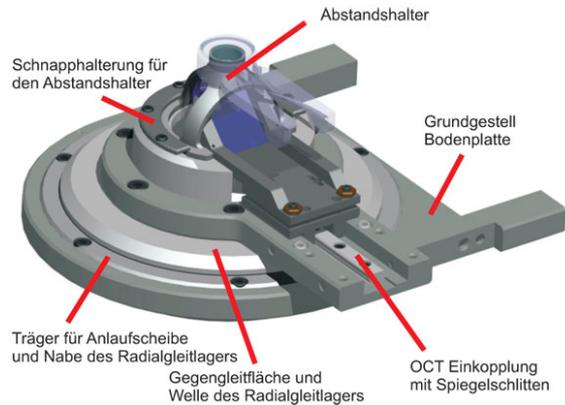


ABBILDUNG 5.9: 3D-Modell des Schwenkmechanismus mit OCT-Einkopplung und Abstandhalter [Hot06].

auf der dem Patienten zugewandten Seite des Abstandhalters befestigt ist. Die Saugmaske und die Applanationsplatte (1 mm Dicke), die im Abstandhalter integriert ist, gewährleisten die Fixierung des Auges (siehe Abbildung 5.11). Hierbei wird ein Unterdruck von etwa 20 kPa durch eine Absaugpumpe (DUOVAC-2000, SÖHNGEN, Taunusstein) angelegt, die über einen flexiblen Schlauch mit der Saugmaske verbunden ist. Das Auge wird durch den entstehenden Unterdruck an die Glasplatte des Abstandhalters gesaugt und die Hornhaut wird so applaniert, dass ihre Brechkraft kompensiert wird. Abbildung 5.12 zeigt den Applikator nach seiner Fertigstellung. Weitere Details zur Konstruktion sowie die Konstruktionszeichnungen können der Diplomarbeit von Arne Hothan entnommen werden [Hot06].

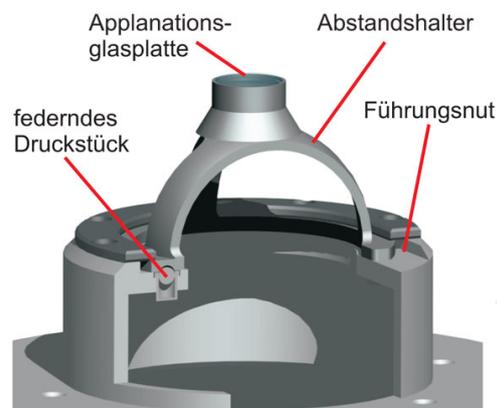


ABBILDUNG 5.10: 3D-Modell der Fixierung des Abstandhalters mittels federnder Druckstücke [Hot06].



ABBILDUNG 5.11: Fixationseinheit bestehend aus Abstandhalter und Saugmaske.

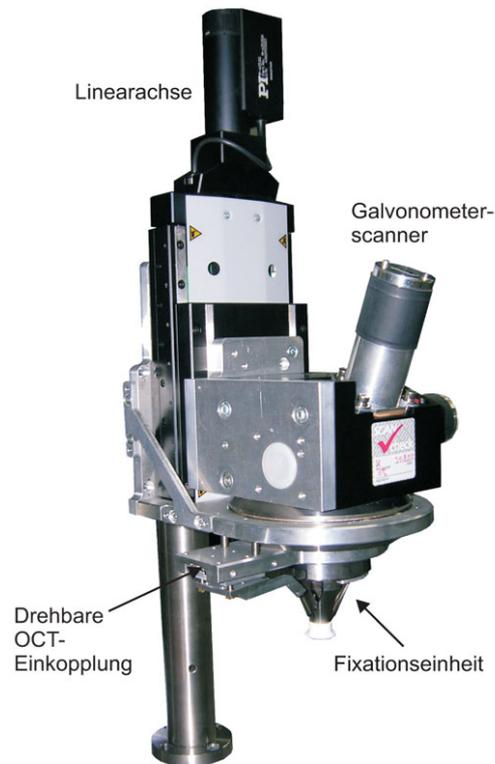


ABBILDUNG 5.12: Applikationseinheit der fs-Lentotomie-Operationsanlage.

Integration der OCT-Bildgebung zur Schnittpositionsbestimmung

Die notwendige bildgebende Kontrolle der Position der Linse ermöglicht es an Tiefeninformation aus dem Augenninneren zu gelangen, so dass mit der Operationsanlage das Schnittmuster innerhalb der Linse an einer gezielten Stelle appliziert werden kann. Dies verhindert bei der Durchführung der fs-Lentotomie im geschlossenen Bulbus sowohl bei *in vitro* als auch bei *in vivo* Linsen ein Auftreten von möglichen dezentrierten Schnittmustern in unbekannter Tiefe innerhalb der Linse. Wird die fs-Lentotomie hingegen an extrahierten Linsen durchgeführt, kann von außen sehr gut die Position des Schnittmusters abgeschätzt werden und die Positionskontrolle über die OCT ist nicht notwendig.

Bei dem gewählten OCT-System handelt es sich um ein faserbasiertes Time-Domain-OCT-System, das den sogenannten A-Scan in die Tiefe mit einer Frequenz von 200 Hz und den lateralen B-Scan mit 1 Hz ausführt [Hed07]. Dabei wird ein Schnittbild mit einer Eindringtiefe von 7 mm bei 15 mm Bildbreite innerhalb einer Sekunde erreicht. Das Auflösungsvermögen ist dabei lateral besser als 100 μm und beträgt axial etwa 25 μm . Der Dynamikbereich wird vom Hersteller mit 25 dB angegeben. Das OCT-System besitzt als Lichtquelle eine Superlumineszenzdiode, die bei einer Zentralwellenlänge von 1300 nm emittiert. Eine interne Software berücksichtigt die unterschiedlichen Brechungsindizes ($n_{\text{Kornea}} = 1,376$, $n_{\text{Vorderkammer}} = 1,336$) im Auge und rechnet das entstehende Bild direkt um. Dies ist einerseits von Vorteil, da keine eigenständige Verarbeitung der Bildinformation programmiert werden muss, andererseits erlaubt die kommerzielle Software des OCT-Systems keinerlei Zugriff auf die

ermittelten Rohdaten. Die automatische Bildverarbeitung besitzt zudem den Nachteil, dass sie bei einer enukleierten Linse keine Anpassung der Brechungsindizes durchführen kann, da der Algorithmus auf die Vorderkammer angepasst ist und eine Fehlermeldung aufzeigt, wenn die charakteristischen Signale der Hornhaut im Bild nicht erfasst werden.

Die Aufgabe der OCT-Bildgebung ist ein Abgleich der Position des Laserfokus in Relation zur Linse des Patienten im entstehenden OCT-Bild, so dass das Bearbeitungsfeld des Lasers gezielt bestimmt werden kann, um eine Verletzung der Linsenkapsel auszuschließen. Um eine optimale Darstellung des Bearbeitungsfeldes zu erhalten, ist es hilfreich, dass der OCT-Strahlengang möglichst kongruent mit dem Strahlengang der fs-Laserpulse verläuft. Abbildung 5.13 zeigt eine schematische Darstellung der Strahlengänge. Die Abstände und Brennweiten der Optiken des OCT-Strahlenganges wurden durch das Vermessen der Spaltlampenkomponenten ermittelt. Durch die Vorgaben der Abstände der

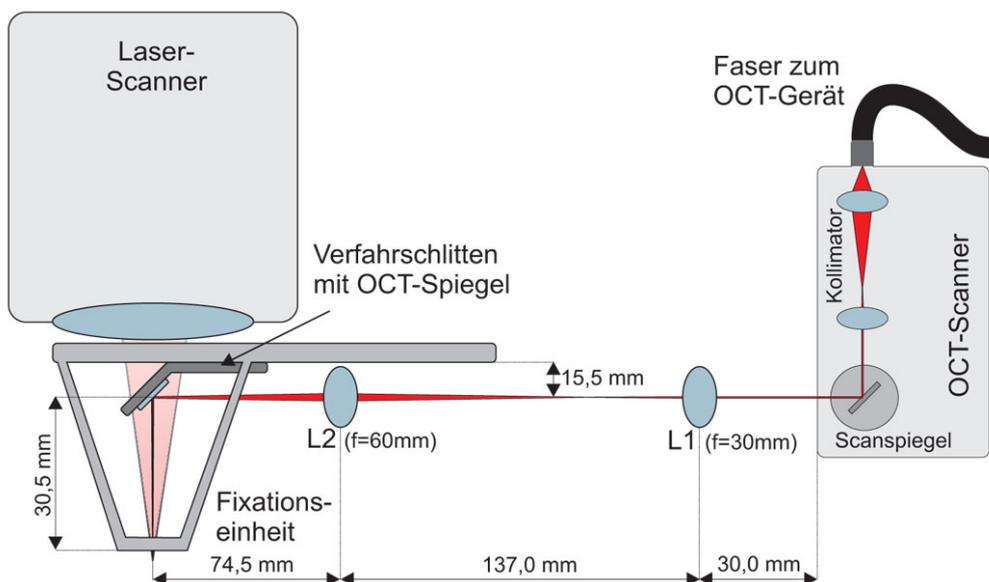


ABBILDUNG 5.13: Schematische Zeichnung des Bauraumes unterhalb des Laserapplikators und der benötigten Abstände innerhalb des OCT-Strahlenganges. L1 und L2 sind dabei zwei zur Abbildung des OCT-Bildes benötigte Linsen.

OCT-Optiken wird Linse L2 auf dem Verfahrsschlitten des Einkoppelspiegels montiert, da sie sonst ein Verschieben des Schlittens behindern würde. Die Halterung für die OCT-Scanner-Box sowie die der Linse L1 werden über eine starre Aufhängung an der drehbaren Halterung der Profilschiene befestigt. Das 3D-Modell der kompletten OCT-Einkopplung ist in Abbildung 5.14 dargestellt. Dabei sind beide Linsen (L1, L2) sowie die Befestigungshalterung des OCT-Scanners entlang der optischen Achse zur Feinjustage verschiebbar. Die Konstruktionszeichnungen der gefertigten Bauteile können im Detail in der Diplomarbeit von Heike Hoffmann eingesehen werden [Hom08].

Dank der Integration der OCT-Bildgebung ist es möglich, ein Schnittbild des am Laserapplikator fixierten Auges aufzunehmen und somit die Position der Linse in Relation zur Fokusebene zu bestimmen. Die Fokuslage ist dabei in Relation zur Aplanationsglasplatte bekannt. Durch eine Vermessung

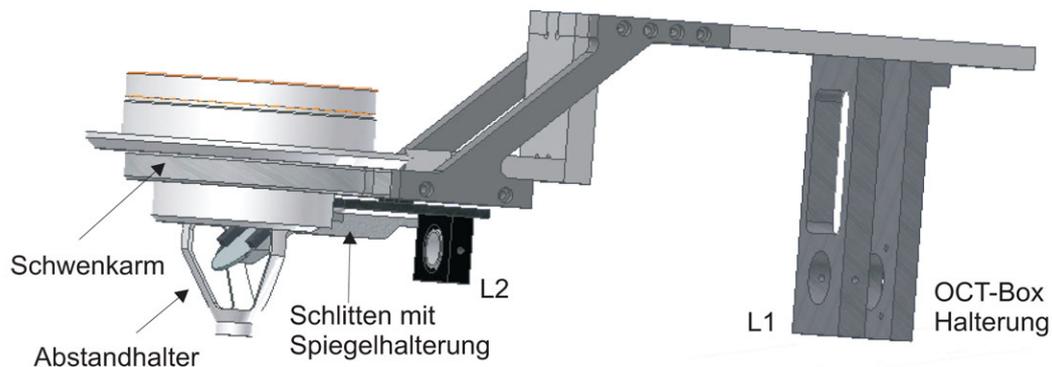


ABBILDUNG 5.14: 3D-Modell der OCT-Einkopplung [Hom08].

des Abstandes von Glasplatte und anteriorer Linsenkapsel kann das Schnittmuster in der gewünschten Tiefe appliziert werden. Abbildung 5.15 zeigt beispielhaft zwei Aufnahmen von Schweineaugen, die am Applikator fixiert sind. Es ist deutlich zu erkennen, dass durch die Aplanation eine unterschiedlich große Vorderkammertiefe bestehen bleibt. Im rechten Bild berührt die Hornhaut sogar die Linse, dies gilt es *in vivo* zu vermeiden, da es durch den Druck auf die Linsen bereits zu Verletzungen kommen kann. Im linken Bild ist ein Auge vor, im rechten Bild nach der fs-Lentotomie gezeigt. Der Laserschnitt ist deutlich durch eine erhöhte Streuung an den verbleibenden Gasblasen im OCT-Bild ersichtlich. Unter Verwendung gleicher Schnittkoordinaten würde im linken Bild das entstehende Schnittmuster deutlich näher an der Kapsel platziert werden als im rechten Bild.

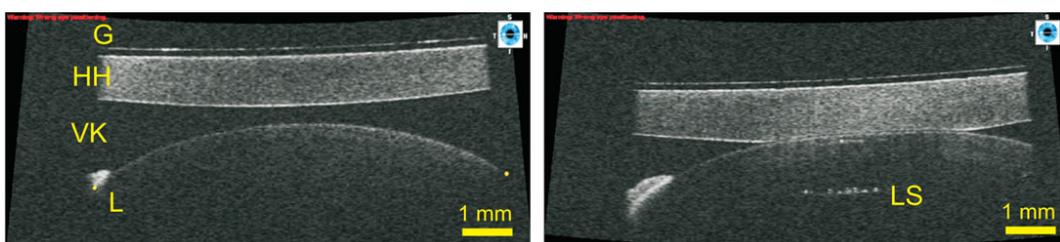


ABBILDUNG 5.15: OCT-Schnittbilder von zwei am Laserapplikator fixierten Schweineaugen. Links ohne Schnitt, rechts mit fs-Laserpuls induziertem Schnitt. L=Linse, VK=Vorderkammer, HH=Hornhaut, G=Glasplatte, LS=Laserschnitt.

Die OCT-Kontrolle ermöglicht einerseits eine definierte Positionierung des Schnittmusters durch die Überprüfung der Vorderkammertiefe; andererseits kann mit der OCT-Bildgebung das Schnittergebnis direkt überprüft werden. Daher ist die OCT-Bildgebung eine nicht nur hilfreiche, sondern sogar notwendige Komponente der fs-Lentotomie Operationsanlage.

5.3 Charakterisierung der Operationsanlage

Mit Fertigstellung des Laserapplikators kann die neue Operationsanlage in Betrieb genommen werden. Im Vergleich zum bisher verwendeten Lasersystem (BRIGHT) (siehe auch Abschnitt 4.1.1) unterscheidet sich die neue Anlage in der Pulswiederholfrequenz um den Faktor 20, die Wellenlänge ist weiter in das Infrarote verschoben und es wird eine Optik mit geringerer Brennweite und größere Apertur verwendet. Daher müssen die optimalen Scanparameter zum Applizieren des Schnittmusters für die Anlage neu ermittelt werden. Insbesondere erfolgt eine Synchronisation des 2D-Galvanometerscanners mit dem Lasersystem, so dass die Scanbewegung der 3D-Ablenkeinheit die Pulse bei einer Repetitionsrate von 100 kHz räumlich exakt separieren kann.

Die Kenntnis des Fokusbereichs ist für das Erzeugen eines Schnittes durch das Aneinanderreihen der optischen Durchbrüche von Bedeutung, da dadurch der Abstand zwischen zwei applizierten Laserpulsen definiert ist. Der Fokusbereich hinter der fokussierenden Optik wird mit der *Knife-Edge-Methode* [Sie91] bestimmt. Hierzu wird schrittweise eine harte Apertur senkrecht zur Strahlrichtung in den Laserstrahl geschoben und die verbleibende transmittierte Leistung mit einem Leistungsmesskopf (407A, SPEKTRA PHYSICS, Irvine, USA) in Abhängigkeit der Aperturposition aufgezeichnet. Durch das Differenzieren der entstehenden Leistungskurve kann das Strahlprofil am Ort der Apertur gewonnen werden. Ein Wiederholen der Messung des Strahlprofils $w(z)$ an verschiedenen Positionen z zeigt die Entwicklung der Strahltaile entlang der Propagationsrichtung des Strahls. Mit dieser Kenntnis kann unter Verwendung der Formel für die Strahlpropagation

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

die minimale Strahltaile w_0 gewonnen werden. Dabei ist λ die Wellenlänge der verwendeten Laserstrahlung, n der Brechungsindex des durchquerten Mediums und z_0 der Ort des Fokus auf der Strahlachse. In Abbildung 5.16 ist der Verlauf der Strahltaile in der Nähe des Fokus dargestellt. Nach Formel 5.1 ergibt sich in Luft ein minimaler Strahldurchmesser von $2w_0 = 4,4 \mu\text{m}$ und somit eine Querschnittsfläche des Fokus von $15,2 \mu\text{m}^2$.

5.3.1 Ansteuerung der 2D-Ablenkeinheit

Für einen optimalen Schnitt müssen die Laserpulse mindestens im Abstand der Fokusgröße von $4 \mu\text{m}$ separiert werden. Dementsprechend muss der 2D-Galvanometerscanner innerhalb der Zeitspanne von zwei Laserpulsen, also innerhalb von $10 \mu\text{s}$ bei 100 kHz Pulswiederholfrequenz, eine Änderung der Drehwinkel bewerkstelligen, die diesem Abstand entsprechen. Dies ist aus dem Stillstand der Spiegel nicht möglich, da das Beschleunigungsvermögen der 20 mm großen Apertur-Spiegel zu gering ist. Befinden sich die Spiegel bereits in einer gleichförmigen Bewegung, ist das Zurücklegen einer Distanz bis zu $20 \mu\text{m}$ innerhalb von $10 \mu\text{s}$ ohne weiteres möglich, wenn kein Bremsvorgang stattfindet. Eine Modifikation des Scanalgorithmus vom bisherigen 3D-Ablenksystem des BRIGHT-Lasers wird demnach benötigt. Für alle Schnittelemente der 3D-Struktur wird eine Beschleunigungsstrecke

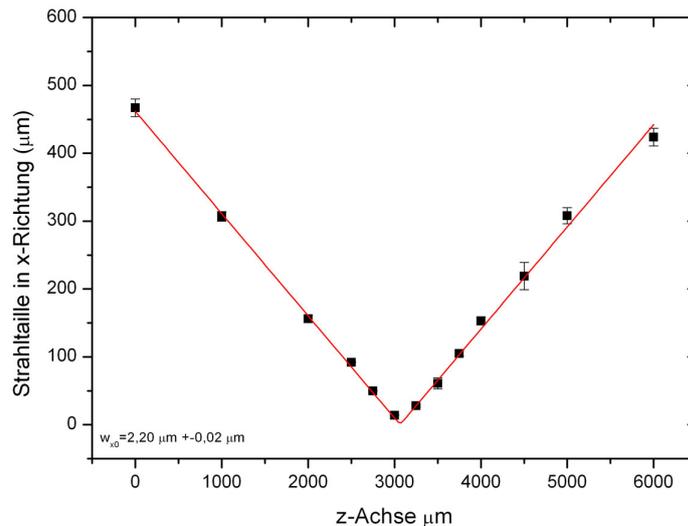


ABBILDUNG 5.16: Strahlweite nach der fokussierenden Optik, ermittelt mit der *Knife-Edge-Methode*.

zum Algorithmus hinzugefügt. Die Laserpulse werden erst beim Erreichen der gewünschten Scangeschwindigkeit über den AOM dazugeschaltet. So wird bei ringförmigen Flächen ein ganzer Kreis zum Beschleunigen genutzt (siehe Abbildung 5.17a) und bei Linienstrukturen werden diese verlängert (Abbildung 5.17b). Nachteilig wirkt sich hierbei aus, dass die aktuelle Ist-Position der Scanner Spiegel nicht durch die Scannertreiber auslesbar ist und daher nicht in der Software verarbeitet werden kann. Somit müssen die Delays zum Zu- und Abschalten der Laserstrahlung zur Scanbewegung experimentell durch Versuche auf Photopapier evaluiert werden. Abbildung 5.18a zeigt beispielsweise eine mittlere Ebene der Steering-Wheel-Struktur, bei der die Delays nicht richtig gewählt worden sind. In Abbildung 5.18b hingegen wurde die Struktur vollständig geschnitten und die Delays des Scanners richtig angepasst.

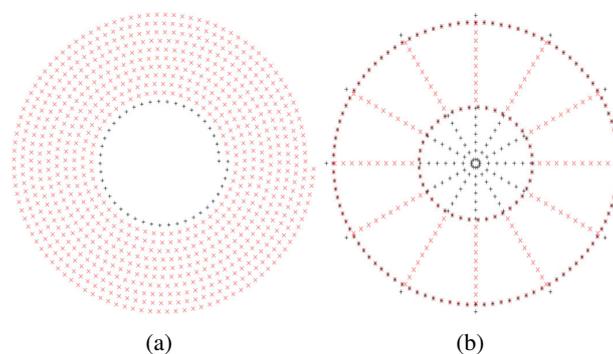


ABBILDUNG 5.17: (a) Boden- und Deckfläche der Steering-Wheel-Struktur. Die innerste Kreisbewegung erfolgt ohne Zuschaltung der Laserstrahlung (schwarz), anschließend wird die Struktur mit zugeschalteten Laserpulsen spiralförmig gescannt (rot). (b) Mittlere Ebenen der Steering-Wheel-Struktur. Die schwarzen Bereiche dienen der Beschleunigung, bei den roten ist der Laser zugeschaltet.

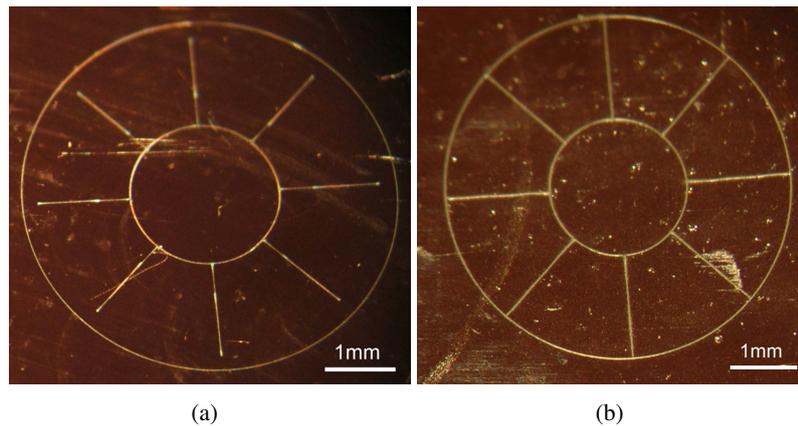


ABBILDUNG 5.18: Vergrößerte OP-Mikroskop-Aufnahmen der (a) Steering-Wheel-Mittelebenen mit falschen Delays. Die Struktur wird nicht vollständig geschnitten. (b) Steering-Wheel-Mittelebenen mit richtigen Delays. Die Struktur ist vollständig und ohne Überlappung der Laserpulse erzeugt worden.

5.3.2 Optimierung der Schnittqualität

Aufgrund der bestehenden Homogenität und der einfacheren Handhabung gegenüber biologischem Gewebe wie der menschlichen Augenlinse, wird die Optimierung der Scanparameter der Operationsanlage zunächst an einer Modellsubstanz durchgeführt. Als geeignet stellte sich Hydroxyethylen Methacrylat (HEMA) (CONTAFLEX38, CONTAMAC LTD., Essex, Großbritannien), ein Wasser aufnehmendes Polymer, das für Kontaktlinsen verwendet wird, heraus. Der Wassergehalt der verwendeten Proben beträgt 38 %, nachdem die festen zylinderförmigen Rohlinge ($\varnothing = 12,7$ mm, $h=5,0$ mm) für mindestens 24 Stunden in 0,9 % NaCl-Lösung gegeben wurden. In die hydratisierten Proben, die durch Benetzung vor dem Austrocknen bewahrt werden müssen, kann das fs-Lentotomie-Schnittmuster appliziert werden.

Aus der Profilansicht des Schnittes können die meisten Informationen bezüglich der richtigen Wahl des lateralen Δx sowie des axialen Pulsabstandes Δz gewonnen werden. Zum Erzeugen der Profilansicht wird die Probe nach Applikation des Schnittmusters mittig zerteilt (siehe Abbildung 5.19).

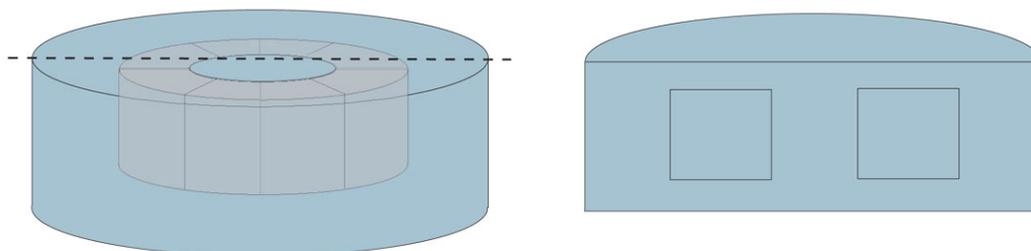


ABBILDUNG 5.19: Schemazeichnung der HEMA-Proben mit appliziertem Schnittmuster. Die Proben werden mittig mit einer scharfen Klinge durch das Muster zerteilt, so dass ein Profilschnitt des Musters entsteht. Das Steering-Wheel-Muster besteht im Querschnitt aus zwei Rechtecken.

Anschließend wird die zerteilte Probe wieder getrocknet und der Profilschnitt durch Schleifen und Polieren aufbereitet, so dass mit einem Auflichtmikroskop (BX 60, OLYMPUS, Hamburg) eine vergrößerte Aufnahme des Schnittprofils erstellt und die Schnittqualität bewertet werden kann.

In Abbildung 5.20 werden vergrößerte Ausschnitte der Zylinderflächen aus dem Profilschnitt vier verschiedener Proben gezeigt. Die Pulsenergie von $2 \mu\text{J}$ pro Laserpuls und der laterale Pulsabstand Δx von $6 \mu\text{m}$ wurden bei allen Proben konstant gehalten. Der axiale Pulsabstand Δz wurde zur Ermittlung des benötigten Abstandes in $10 \mu\text{m}$ Schritten von $20 - 50 \mu\text{m}$ variiert. Für einen axialen Abstand von $\Delta z = 30 \mu\text{m}$ konnte ein vollständiger Schnitt entlang der z-Achse erzeugt werden, bei größerem räumlichen Abstand ist ein Öffnen der Schnittflächen nicht möglich. Dieser Abstand entspricht etwa dem Doppelten der Rayleighlänge $z_0 = \frac{\pi w_0^2}{\lambda}$ von etwa $15 \mu\text{m}$ bei einer Strahltaillie von $w_0 = 2,2 \mu\text{m}$.

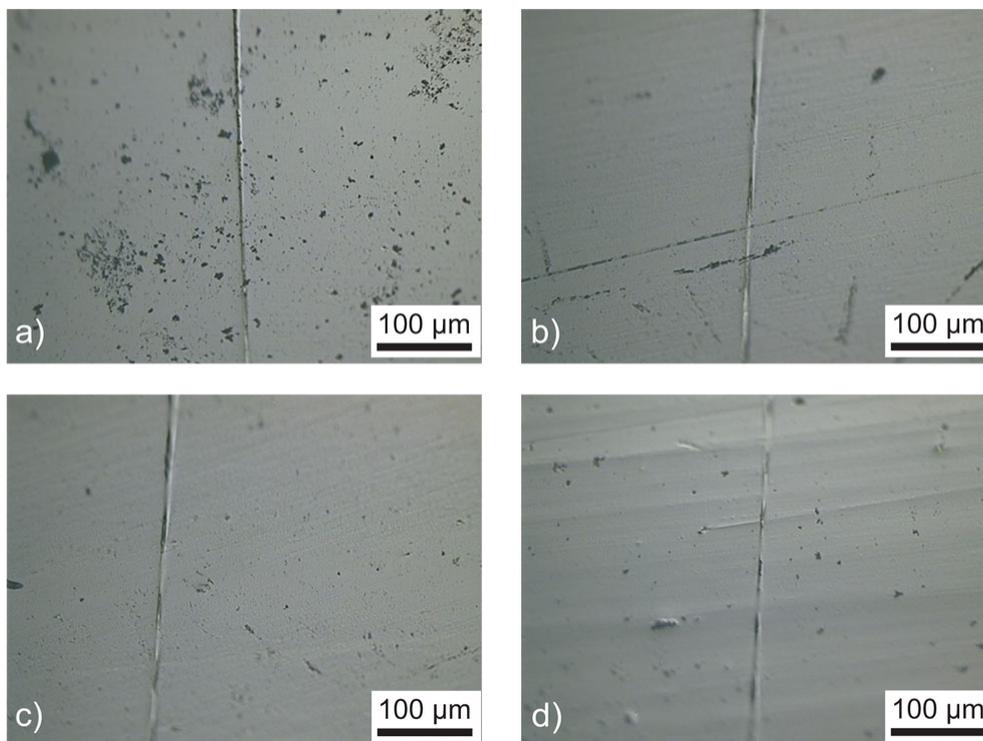


ABBILDUNG 5.20: Profilsicht der axialen Zylinderschnittfläche in vier HEMA-Proben mit unterschiedlichem Pulsabstand entlang der z-Achse Δz . a) $20 \mu\text{m}$, b) $30 \mu\text{m}$, c) $40 \mu\text{m}$, d) $50 \mu\text{m}$.

Die Abhängigkeit der Güte der Schnittstruktur vom lateralen Pulsabstand Δx innerhalb des HEMA wird zwischen dem halben Fokusbis zum doppelten ($2-10 \mu\text{m}$) evaluiert. Dabei wird die Pulsenergie konstant bei $2 \mu\text{J}$ gehalten und ein axialer Pulsabstand Δz von $30 \mu\text{m}$ gewählt. Abbildung 5.21 zeigt vergrößerte Ausschnitte des Profils der frontalen Kreisflächen bei unterschiedlichem Pulsabstand Δx . Es ergibt sich eine auffällige Veränderung der Schnittgüte mit kleiner werdendem Pulsabstand. Schnittbild 5.21a zeigt einen regelmäßigen waagerechten Schnitt, dessen Lasermodifikationen $5,2 \pm 0,6 \mu\text{m}$ auseinander liegen und sich über eine Tiefe von $107 \pm 5 \mu\text{m}$ erstrecken. Durch das Trocknen des HEMA ist die Struktur um 83% geschrumpft, somit entsprechen die $5,2 \mu\text{m}$ etwa

den $6 \mu\text{m}$ des Pulsabstandes. Bei $5 \mu\text{m}$ Pulsabstand bleibt der waagerechte Schnitt erhalten, jedoch ist bereits ein Zusammenschluss der Materialveränderung der einzelnen Laserpulse zu erkennen (Abbildung 5.21b). Die Laserspots besitzen einen Abstand von $4,7 \pm 0,5 \mu\text{m}$ bei einer Länge von nur noch $75 \pm 17 \mu\text{m}$. Werden räumliche Pulsabstände verwendet, die geringer als der ermittelte Fokussdurchmesser sind, wird der folgende Puls von der Materialveränderung des vorherigen Pulses beeinflusst

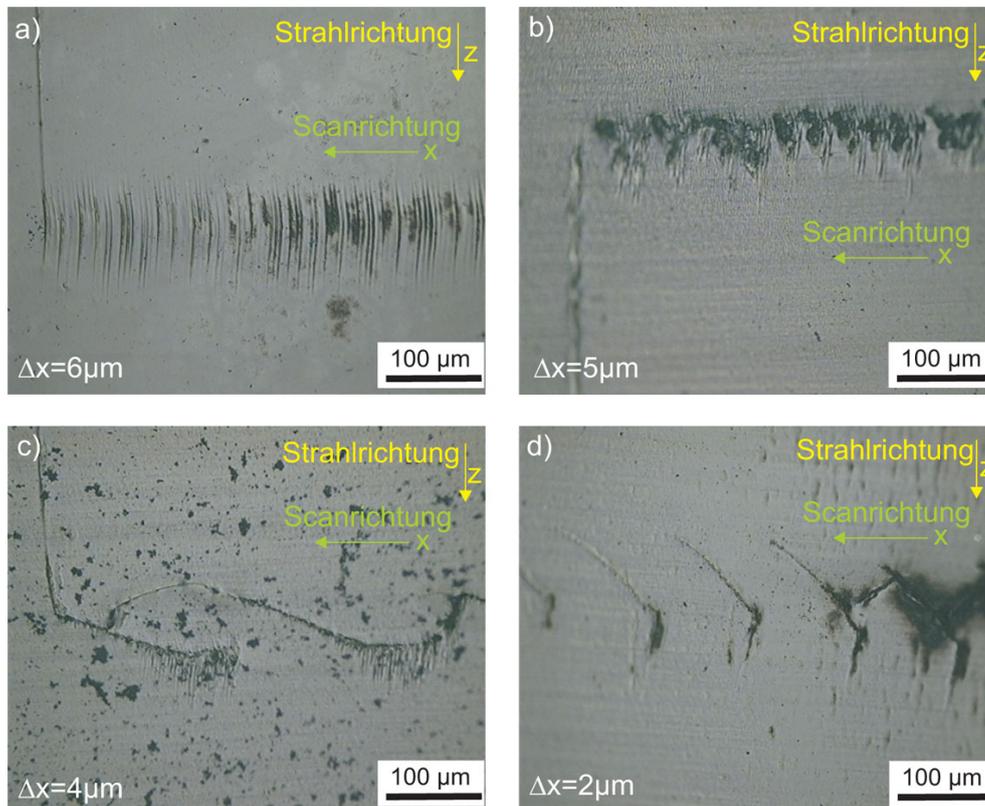


ABBILDUNG 5.21: Vergrößerte Ausschnitte des Profilschnitts der frontalen Kreisfläche in vier HE-MA-Proben mit unterschiedlichem lateralem Pulsabstand Δx . a) $6 \mu\text{m}$, b) $5 \mu\text{m}$, c) $4 \mu\text{m}$, d) $2 \mu\text{m}$.

und das Schnittbild verändert sich. Es ist jedoch zu beachten, dass in einem Profilschnitt benachbarte Punkte nicht direkt nacheinander appliziert wurden, sondern ein gesamter Umlauf einer Kreisstruktur durch die Scanbewegung vollzogen worden ist. Somit liegen zwei Punkte am Innenradius der Fläche je nach Pulsabstand zeitlich $10 - 30 \text{ ms}$ ($\Delta x = 2 - 6 \mu\text{m}$) und am Außenradius $30 - 80 \text{ ms}$ ($\Delta x = 2 - 6 \mu\text{m}$) auseinander. Abbildung 5.21c (Pulsabstand $\Delta x = 4 \mu\text{m}$) zeigt eine Art Wellenbewegung des Schnittes. Der Scanrichtung folgend ist in jeder „Welle“ zunächst die auch in Abbildung 5.21a und 5.21b ersichtlichen streifenförmige Materialveränderung zu beobachten. Diese Streifenform bricht ab je mehr die Zone der Materialveränderung innerhalb der „Welle“ dem Laserpuls entgegenwandert. Das Entgegenlaufen bricht nach einer Distanz von lateral etwa $208 \pm 27 \mu\text{m}$ und einem Höhenversatz von etwa $49 \pm 2 \mu\text{m}$ ab und setzt sich anschließend wieder auf dem eingänglichen Niveau fort. Dies wiederholt sich periodisch. Wird der Pulsabstand noch weiter verringert, verstärkt sich das Phänomen des Entgegenlaufens der Materialveränderung (siehe Abbildung 5.21d). Die Wellenform der Materialveränderung ähnelt bei einem Pulsabstand von $2 \mu\text{m}$ eher einem „Sägezahnblatt“. Die ein-

zelen Zähne besitzen dabei eine mittlere Länge von $95 \pm 12 \mu\text{m}$ bei einer durchschnittlichen Höhe von $87 \pm 4 \mu\text{m}$. Am Anfang des „Zahns“ befindet sich eine senkrechte Materialveränderung deren gemittelte axiale Länge $45 \pm 5 \mu\text{m}$ beträgt. Dies entspricht etwa der Hälfte der ursprünglichen Länge der Lasereinschüsse bei geringerem Pulsabstand. Die Entwicklung der irregulären Sägezahnstruktur ist bereits in der Aufsicht des Schnittmusters feststellbar. Abbildung 5.22 zeigt einen Ausschnitt der Aufsicht von zwei Proben mit einem lateralen Pulsabstand von $6 \mu\text{m}$ bzw. $2 \mu\text{m}$. Während bei der Probe mit den $6 \mu\text{m}$ der Pulsabstand noch als feines Raster der Laserpulse und die Unterteilung in die Segmente erkennbar ist, ist in der Aufsicht des Musters mit dem lateralen Pulsabstand von $2 \mu\text{m}$ die

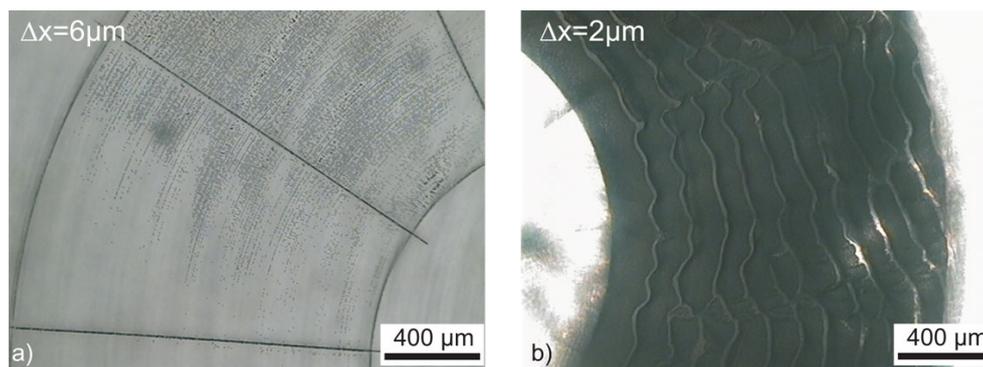


ABBILDUNG 5.22: Aufsicht auf zwei strukturierte HEMA Proben. Links $\Delta x = 6 \mu\text{m}$, rechts $\Delta x = 2 \mu\text{m}$. Bei $6 \mu\text{m}$ Pulsabstand ist ein equidistantes Raster der einzelnen Laserschüsse erkennbar. Bei $2 \mu\text{m}$ hingegen ist bereits das „Sägezahnmuster“ im Form der stark strukturierten Oberfläche ersichtlich.

Sägezahnbildung bereits erkennbar. Neben dem Auftreten der unregelmäßigen Schnittfläche ist bei den Proben mit geringem räumlichen Pulsabstand eine starke Gasentwicklung innerhalb der Probe festzustellen. Diese führt zu einem starken Aufwölben der Probe und äußert sich unter anderem in einem Aufreißen der nicht strukturierten Mitte der HEMA-Probe (siehe Abbildung 5.23).

Die Abhängigkeit des Auftretens eines homogenen bzw. eines irregulären Musters von der verwendeten Einzelpulsenergie sowie des lateralen Pulsabstandes ist in Abbildung 5.24 dargestellt. Je nach Pulsabstand und Pulsenergie gibt es ein Prozessfenster, in dem die regulär gewünschte Schnittstruktur erzeugt wird. Bei zu geringer Energie und zu großem Pulsabstand tritt keine Materialmodifikation auf. Ein Auftreten der irregulären „Sägezahnstruktur“ ist erst bei einem räumlichen Pulsabstand, der geringer ist als der Fokussdurchmesser, festzustellen. Bei sehr geringer Pulsenergie ($1,25 \mu\text{J}$) tritt selbst bei Unterschreiten des Fokussdurchmessers zunächst keine Materialmodifikation auf. Die Einzelpulsenergie reicht somit nicht aus, um einen LIOB zu erzeugen. Wird der Spotabstand weiter verringert und das Material durch die entstehende Überlappung der Laserpulse mehrfach bestrahlt, kann eine Materialveränderung in Form eines irregulären Schnittes mit „Sägezahnprofil“ erzeugt werden. Die nachfolgenden Pulse werden durch die geringen Materialmodifikationen der vorherigen Laserpulse beeinflusst und ein LIOB wird ausgelöst. Dieses veränderte Verhalten des HEMA lässt sich durch die bereits erzeugten Materialveränderungen, die in Abschnitt 2.3.1 diskutiert worden sind, erklären. Eine weiterführende Untersuchung dieses Phänomens wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

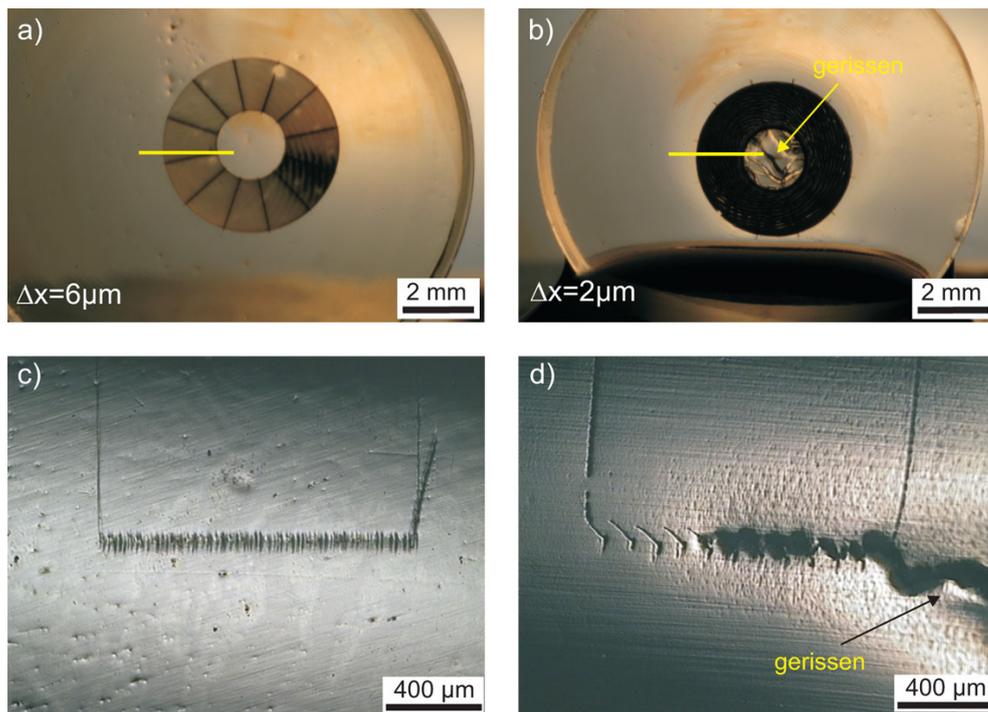


ABBILDUNG 5.23: Unvergrößerte Aufsicht (a, b) und vergrößerter Profilschnitt (c, d) von zwei bearbeiteten HEMA-Proben. In der rechten Probe (b, c) ist im Vergleich zur linken (a, c) ein Aufreißen der strukturfreien Mitte aufgrund der starken Gasentwicklung bei geringem räumlichen Pulsabstand zu erkennen.

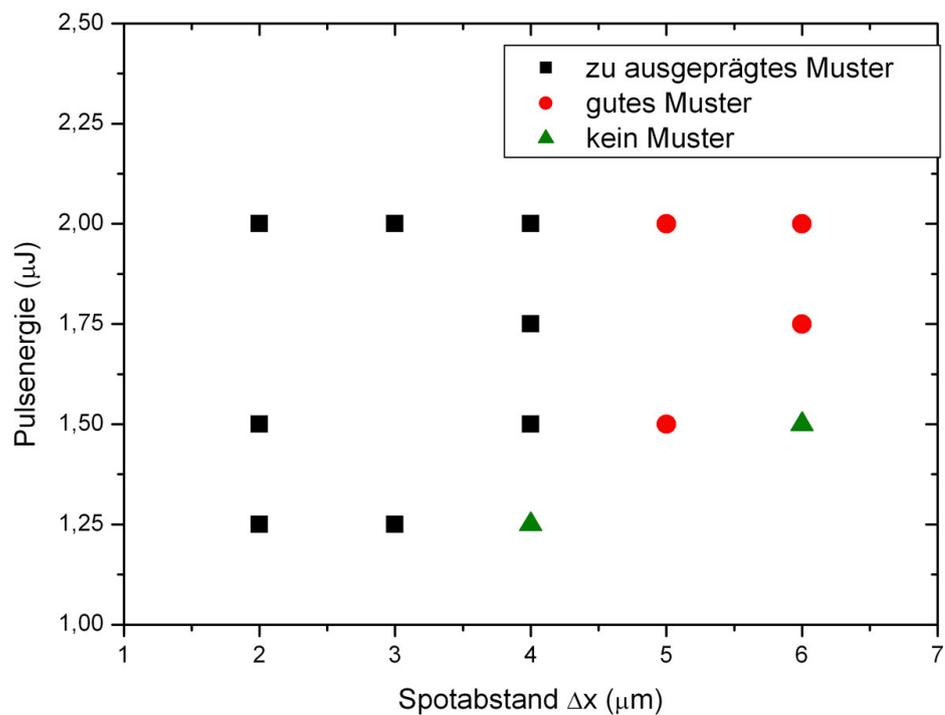


ABBILDUNG 5.24: Die Güte eines Schnittmusters in Abhängigkeit des räumlichen Pulsabstandes sowie der Pulsenergie.

Dem komplexen Sachverhalt, ob das „Sägezahnmuster“ beispielsweise durch die akkumulierenden Defekte im Material erzeugt wird oder auf die Interaktion des Laserpulses mit dem vorhandenen Gas zurückzuführen ist, ist eine eigenständige zukünftige Arbeit am Laser Zentrum Hannover e.V. gewidmet.

Bei der Wahl der richtigen Scanparameter können definierte, präzise Schnitte innerhalb des HEMA erzeugt werden, so dass die Segmentstücke entnommen werden können; dies zeigt Abbildung 5.25. Wird die HEMA-Probe im weichen Zustand waagrecht zerteilt, können die Segmentstücke sowohl aus der oberen als auch aus der unteren Hälfte der Probe entfernt werden. Diese Probe wurde mit einer Pulsenergie von $1,2 \mu\text{J}$ bei einem räumlichen Pulsabstand von $\Delta x = 3 \mu\text{m}$ und $\Delta z = 30 \mu\text{m}$ erzeugt.

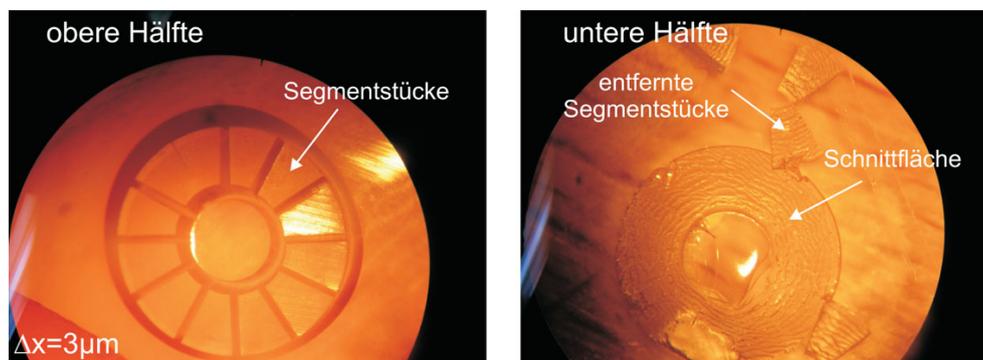


ABBILDUNG 5.25: Ein in HEMA appliziertes Steering-Wheel-Muster. Nach dem Durchtrennen des HEMA können die Segmentstücke sowohl aus der oberen als auch aus der unteren Hälfte der Probe entnommen werden. (Schnittparameter: $1,2 \mu\text{J}$, $\Delta x = 3 \mu\text{m}$, $\Delta z = 30 \mu\text{m}$)

Zusammenfassend ergab die Untersuchung zur Optimierung der Scanparameter, dass ein präziser, qualitativ guter Schnitt innerhalb von HEMA mit einem lateralen Pulsabstand von $5 - 6 \mu\text{m}$ und axial von $30 \mu\text{m}$ bei einer Pulsenergie im Bereich von $1,5 - 2,0 \mu\text{J}$ erreicht wird. Ein Übertragen der ermittelten Scanparameter auf biologisches Gewebe wie die Augenlinse wird in Abschnitt 5.4 erläutert.

5.4 fs-Lentotomie-Schnitte in Schweinelinsen

Bevor die *in vivo* Wundheilungsstudie mit der entwickelten Operationsanlage durchgeführt werden kann, muss die Generierung von präzisen Schnittstrukturen nicht nur innerhalb einer Modellsubstanz, sondern auch in biologischem Gewebe, im speziellen Linsengewebe, gezeigt werden. Hierbei finden frisch enukleierte Linsen von Hausschweinen Anwendung. Die Schweinebulbi werden vom lokal ansässigen Schlachthof bezogen und innerhalb von 5 Stunden nach E nukleation für die Untersuchungen verwendet. Für den Transport werden die Bulbi in $0,9 \%$ Kochsalzlösung gegeben und bei Umgebungstemperatur gelagert.

Die mit der Modellsubstanz HEMA ermittelten Scanparameter werden zunächst an den Schweinelinsen verifiziert. Des Weiteren erfolgt eine mikroskopische Aufnahme der Schnitte innerhalb des

Linsengewebe, um die Gewebetrennung zu charakterisieren. Anschließend werden mit der neuen Operationsanlage die Experimente von Ripken et al. [Rip07, Rip08b] zur Flexibilitätssteigerung an Schweinelinsen wiederholt.

5.4.1 Schnittoptimierung im Linsengewebe

Unter Verwendung der für HEMA ermittelten optimalen Scanparameter bei gleichzeitigem Anpassen der verwendeten Pulsenergie auf etwa 1,3 - 1,5 μJ können in Schweinelinsen präzise Gleitebenen in Form des Steering-Wheel-Musters erzeugt werden. Einzig auffällig ist die in Abbildung 5.26a gezeigte starke Blasenbildung in der Deckfläche der Steering-Wheel-Struktur direkt oberhalb der 12 Segmentschnitte. Innerhalb der Segmentschnitte treten trotz des gleichen axialen Abstandes keine großen Gasblasen auf. Weiterführende Untersuchungen ergaben, dass die starke ($\varnothing > 50 \mu\text{m}$) Blasenbildung oberhalb eines vorherigen Schnittes nur dann auftritt, wenn dort eine Schnittfläche appliziert wird. Somit bewirkt die Kombination aus lateralen und unterhalb der neuen Schnittebene befindlichen Materialveränderungen diesen akkumulierenden Effekt. Die starke Blasenbildung oberhalb der Segmentschnitte kann unterdrückt werden, indem ein erhöhter axialer Abstand der Deckfläche von

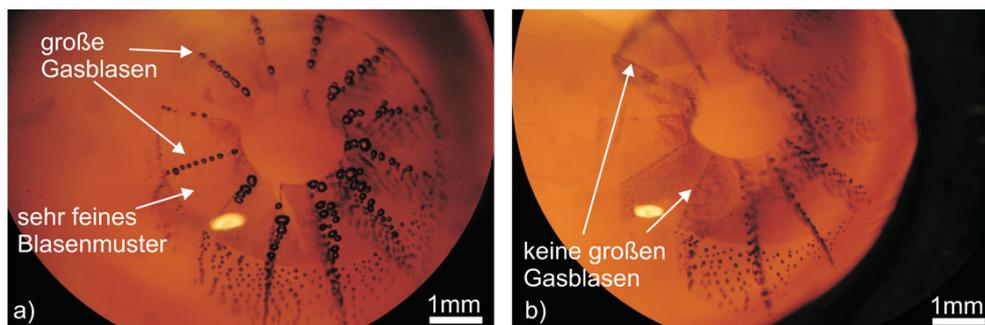


ABBILDUNG 5.26: Steering-Wheel-Muster appliziert in enukleierten Schweinelinsen. a) Übernahme der Schnittparameter wie bei den HEMA-Schnitten. Eine deutliche Bildung großer Blasen oberhalb der Segmentschnitte in der Deckfläche ist sichtbar. b) Durch den doppelten axialen Abstand $2\Delta z$ der Deckfläche kann dies unterdrückt werden.

$2\Delta z$ gewählt wird (siehe Abbildung 5.26b). Die Operationsanlage ermöglicht somit die Applikation eines präzisen Schnittmusters innerhalb von *in vitro* Schweinelinsen.

Abbildung 5.27 zeigt eine vergrößerte Darstellung der frontalen Schnittfläche nach vollständiger Anpassung der Scanparameter. Die Laserpulse sind in einem äquidistanten Abstand angeordnet und die verbleibenden winzigen Gasbläschen jedes einzelnen Laserpulses vereinigen sich nicht zu ungewollten größeren Blasen. Diese lichtmikroskopischen Aufnahmen der Schnittflächen innerhalb des Linsengewebes können jedoch nicht die Faserstruktur darstellen und somit auch nicht aufzeigen, ob eine Trennung der Fasern erreicht wurde.

Die Visualisierung der einzelnen Linsenfaser bzw. ihre Trennung durch die fs-Laserpuls Applikation ist mit dem 3D-konfokalen Laser-Scanning Mikroskopieverfahren möglich. Im Rahmen dieser Arbeit stand für einen kurzen Zeitraum ein modifiziertes 3D-konfokales Laser-Scanning Mikroskop

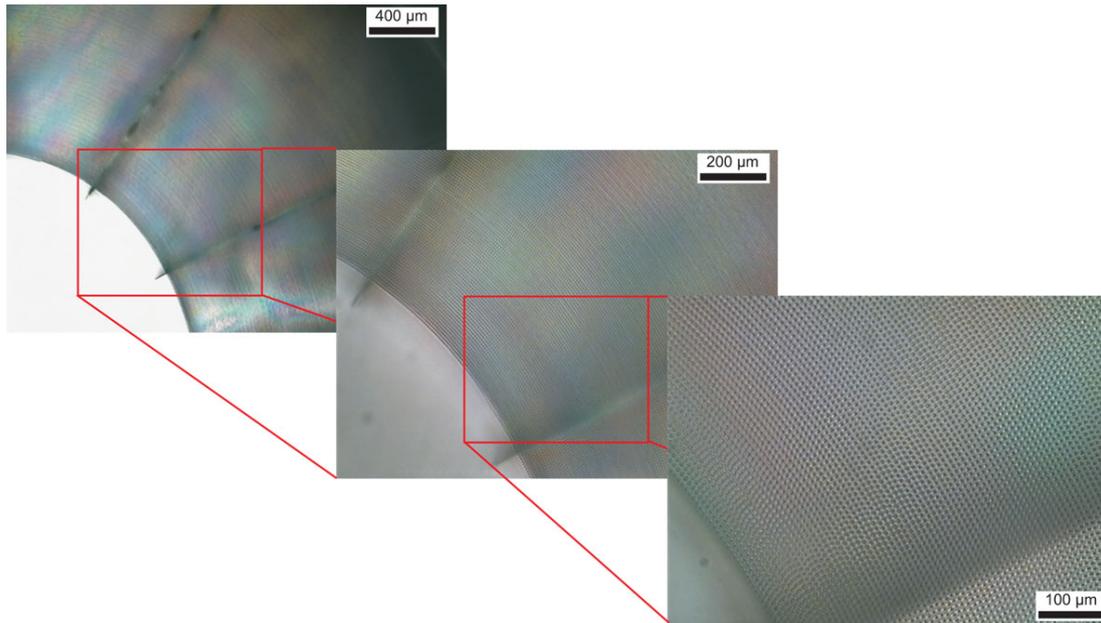


ABBILDUNG 5.27: Ein präziser Schnitt in einer enukleierten Schweinelinse ($P = 1,3 \mu\text{J}$, $\Delta x = 6 \mu\text{m}$, $\Delta z = 50 \mu\text{m}$). Die Laserpulse wurden in einem äquidistanten Abstand appliziert.

(KLSM) (HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH II (HRT II), HEIDELBERG ENGINEERING GMBH, Heidelberg), zur Verfügung. Das optische System des HRT II wurde modular für die Applikation an der Vorderkammer des Auges angepasst [Stv02, Kna05, Sta06, Sta07]. Dieses sogenannte Rostock Kornea Modul, das von der Gruppe um R. Guthoff an der Universitätsklinik in Rostock entwickelt wurde, eignet sich nicht nur zur Darstellung der Kornea, sondern auch für die von enukleierten Linsen. Der Umbau des HRT II ermöglicht es, ein Volumen innerhalb der Probe von $400 \times 400 \times 100 \mu\text{m}$ bei einer Auflösung von $0,78 \times 0,78 \times 0,95 \mu\text{m}$ pro Pixel abzubilden. So ist eine Darstellung sowohl von einzelnen Linsenfäsern, als auch die der Laserschnitte möglich.

Abbildung 5.28a zeigt ein Schnittbild lateral zum Linsenpol in einer Tiefe von etwa $50 \mu\text{m}$ einer unveränderten Schweinelinse. Die regelmäßige Anordnung der Linsenfäsern sowie eine Linsennaht sind klar zu erkennen. In den Abbildungen 5.28b-f sind durch fs-Laserpulse induzierte Modifikationen des Linsengewebes abgebildet. In 5.28b ist eine erhöhte Streuung am Ort der Applikationszone innerhalb der Fasern erkennbar, jedoch scheinen die Fasern intakt und eine Trennung des Gewebes wurde nicht erzielt. Die verwendete Pulsenergie reichte also nicht aus, um einen LIOB zu erzeugen. Die hohe Elektronendichte erzeugt aber Modifikationen im Gewebe, die jetzt eine erhöhte Streuung verursachen. In 5.28c ist die Separation der Fasern aufgrund der Laserpulseinwirkung sichtbar, es sind jedoch noch einzelne Gewebebrücken feststellbar. Schließlich zeigt 5.28d eine deutliche vollständige Trennung der Fasern. Mit diesen Aufnahmen ist es erstmals gelungen, einen visuellen Beweis für das Durchtrennen der Linsenfäsern zu erbringen.

Wird die Laserenergie zu hoch gewählt, findet keine komplette Trennung der Linsenfäsern mehr statt, da die nachfolgenden Laserpulse durch die Gasblasen beeinflusst werden. Auch dies kann mit

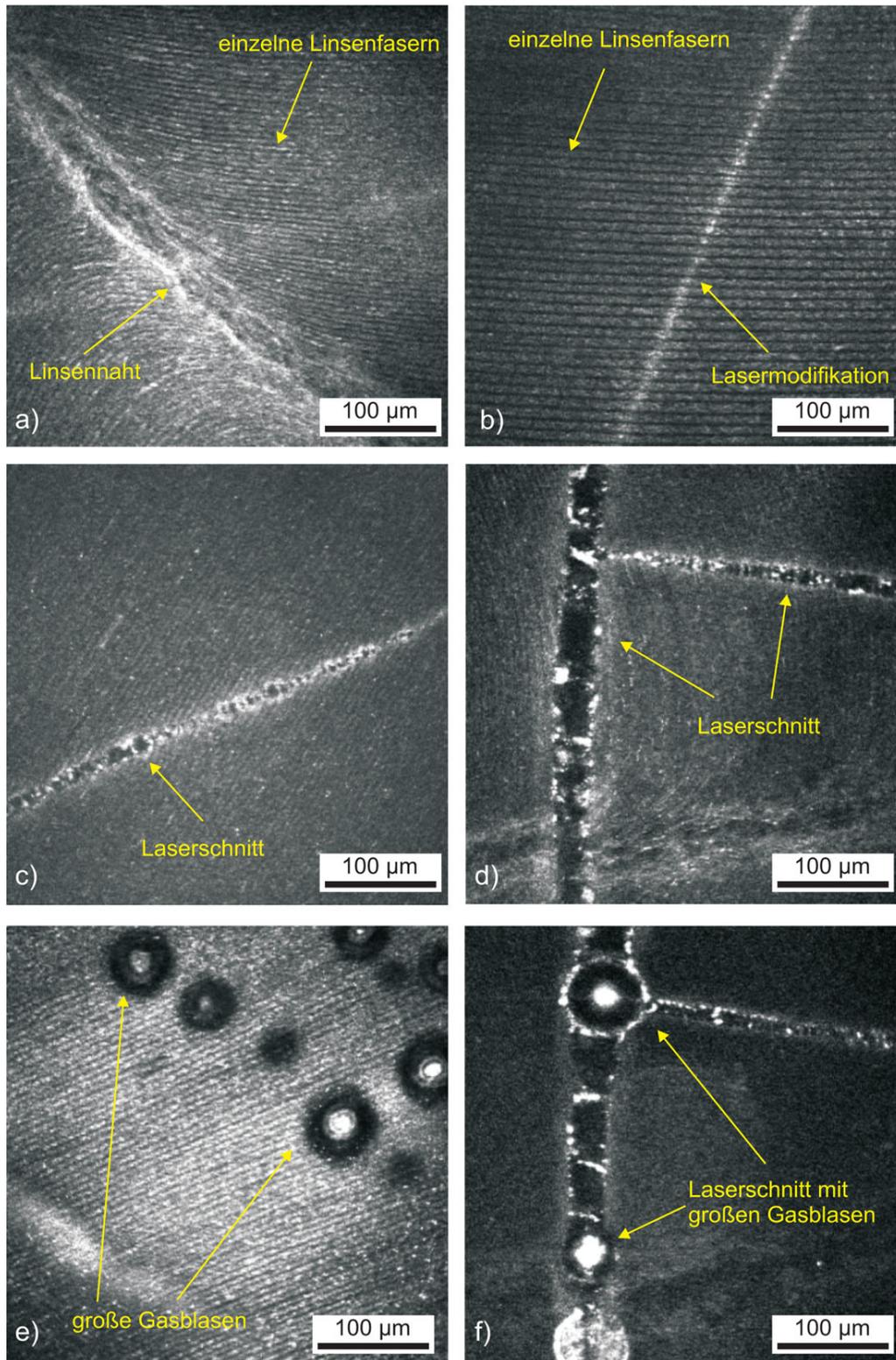


ABBILDUNG 5.28: Frontale Schnittbilder mit einem konfokalen Laserstreulichtmikroskop durch das Linsengewebe einer unbehandelten Linse (a) und drei Linsen mit applizierter fs-Lentotomie (b-f). a) Linsenfaser und Linsennaht sind sichtbar. b) Erhöhte Streuung der Fasern, keine Trennung der Fasern. c) Zum Teil getrennte Fasern. d) Komplett getrennte Fasern. e) Frontale Fläche: starke Gasblasenbildung, kein durchgängiger Schnitt. f) Axialer Schnitt, Trennung des Gewebes, jedoch auch starke Gasblasenentwicklung

dem HRT II inklusive Kornea-Modul gezeigt werden. Abbildung 5.28e zeigt den Rand der frontalen Schnittfläche. Im oberen rechten Abschnitt des Bildes sollte eine regelmäßige Schnittfläche sichtbar sein, jedoch sind nur vereinzelte große Gasblasen mit intakten Zwischenräumen erkennbar. Es trat keine durchgängige Schnittwirkung auf. Abbildung 5.28f zeigt einen Schnitt in axialer Richtung mit zu hoch gewählter Pulsenergie, auch hier sind die sehr großen Gasblasen vorhanden.

Das 3D-konfokale Laser-Scanning Mikroskop ist ein vielversprechendes Analysegerät für die fs-Lentotomie-Schnitte. Einzig nachteilig ist bisher, dass für die Aufnahmen die Schnitte nah an der Oberfläche der Linse appliziert werden mussten, da die Eindringtiefe des Systems auf etwa 500 μm begrenzt ist. In größeren Tiefen ist mit dem jetzigen Kornea-Modul keine scharfe Abbildung der Gewebestrukturen möglich.

5.4.2 Flexibilitätsuntersuchung

Die Wirkung der fs-Schnittstruktur auf das Verformungsverhalten der Linsen kann zudem über den Fisher-Spinning-Test eruiert werden. Zeigen die fs-Lentotomie behandelten Schweinelinsen eine erhöhte Flexibilität auf, wie aus den Untersuchungen von Ripken et al [Rip07, Rip08b] hervorgeht, ist eine Schnittwirkung induziert worden. Für die Flexibilitätsuntersuchung der Schweinelinsen mit der neuen Operationsanlage findet der in Abschnitt 4.1.3 beschriebene Fisher-Spinning-Test sowie die dort beschriebene Methodik Anwendung. Das Steering-Wheel-Muster wird in alle Linsen mit einem lateralen Pulsabstand von 6 μm , einem axialen von 50 μm und einer Pulsenergie von 1,3 - 1,6 μJ appliziert. Der Innendurchmesser beträgt dabei $r_i = 1,0$ mm, der Außendurchmesser $r_a = 2,5$ mm, die Strukturtiefe $h = 1,0$ mm und der Abstand zum anterioren Pol 1 mm.

Je nach verwendeter Pulsenergie und der Gewebequalität der Linsen ergeben sich Schnittmuster verschiedener Güte innerhalb der Linse. Die Schnittgüte wird dabei in drei Klassen A, B und C eingeteilt. In Abbildung 5.29 sind typische Schnittstrukturen der drei Klassen dargestellt.

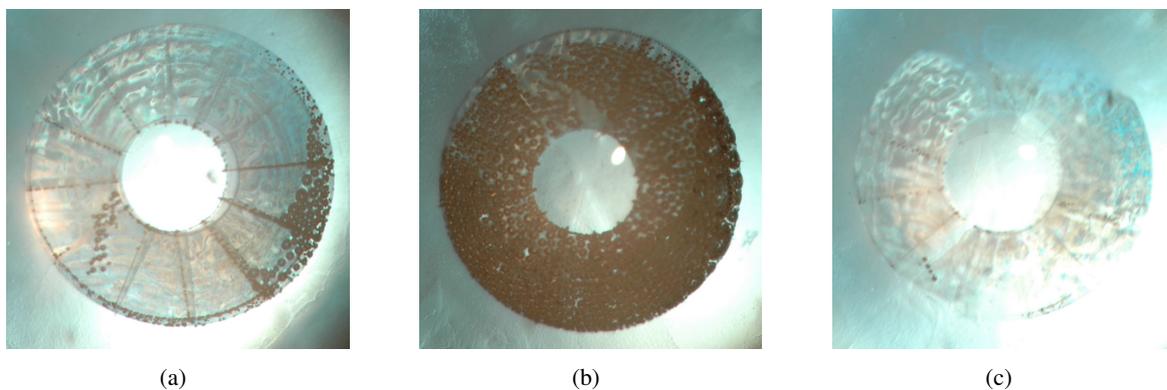


ABBILDUNG 5.29: Auflichtansichten von drei Schnittmustern in Schweinelinsen unterschiedlicher Güte. a) Schnittmuster der Gruppe A, gute Qualität. b) Schnittmuster Gruppe B, zu starke Gasblasenentwicklung. c) Schnittmuster Gruppe C, optische Modifikation, keine komplette Schnittwirkung

Abbildung 5.29a zeigt die Linsen die in Gruppe A klassifiziert wurden. Sie besitzen ein komplett geschnittenes Muster, das durch seine erwünschte Präzision hervorsteht. Es sind fast ausschließlich sehr feine verbleibende Gasblasen vorhanden, die sich innerhalb weniger Minuten auflösen. Zu Gruppe B (siehe Abbildung 5.29b) gehören die Schnittmuster, bei denen die Pulsenergie zu hoch gewählt wurde und eine starke Gasblasenbildung auftrat. Die Muster, die kaum sichtbar sind und unvollständig geschnitten wurden, sind in Gruppe C zusammengefasst (siehe Abbildung 5.29c).

Die drei Gruppen unterscheiden sich nicht nur optisch, sondern liefern auch unterschiedliche Ergebnisse bei der Durchführung des Fisher-Spinning-Tests. In Abbildung 5.30 ist die durchschnittliche normierte Linsendicke der Linsen der Gruppe A in Abhängigkeit der Drehzahl vor und nach der fs-Lentotomie aufgetragen. Jede Linse für sich sowie der Durchschnitt der Linsen besitzt nach der fs-Lentotomie eine geringere normierte Dicke während der Rotation bei unterschiedlichen Drehzahlen. Dies ist gleichbedeutend mit einer erhöhten Flexibilität. Bei maximaler Drehzahl von $1620 \frac{\text{U}}{\text{min}}$ tritt eine durchschnittliche Steigerung der Flexibilität von 28 % auf. Dies ist etwas höher als die Flexibilitätssteigerung von 20 %, die von Ripken et al. erzielt wurde [Rip07, Rip08b].

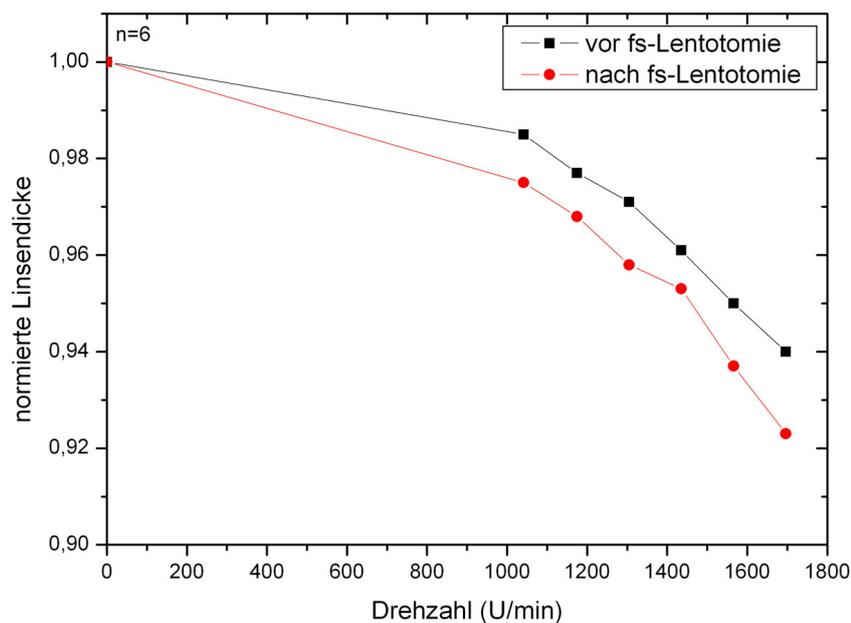


ABBILDUNG 5.30: Durchschnittliche normierte Dicke der Gruppe A in Abhängigkeit der Drehzahl: Blau vor der fs-Lentotomie, rot nach der fs-Lentotomie (n=6).

Linsen der Gruppe B, die durch eine starke Blasenbildung auffallen, erfahren durch die fs-Lentotomie keine Abnahme sondern eine Zunahme der normierten Dicke im Vergleich zu den unbehandelten Linsen (siehe Abbildung 5.31). Dies erscheint zunächst unnatürlich, da in dem Fall, dass kein Schnitt appliziert wird, die Flexibilität der Linse bzw. die normierte Dicke unverändert bleiben sollte. Die Zunahme der normierten Dicke ist auf die Messmethode zurückzuführen. Die Verformung wird durch die Zentrifugalkraft ausgelöst. Die mit Gas gefüllten Hohlräume wirken der Verformung entgegen, da sie von der Zentrifugalkraft nahezu unbeeinflusst bleiben. Zudem ist durch das viele Gas ein ge-

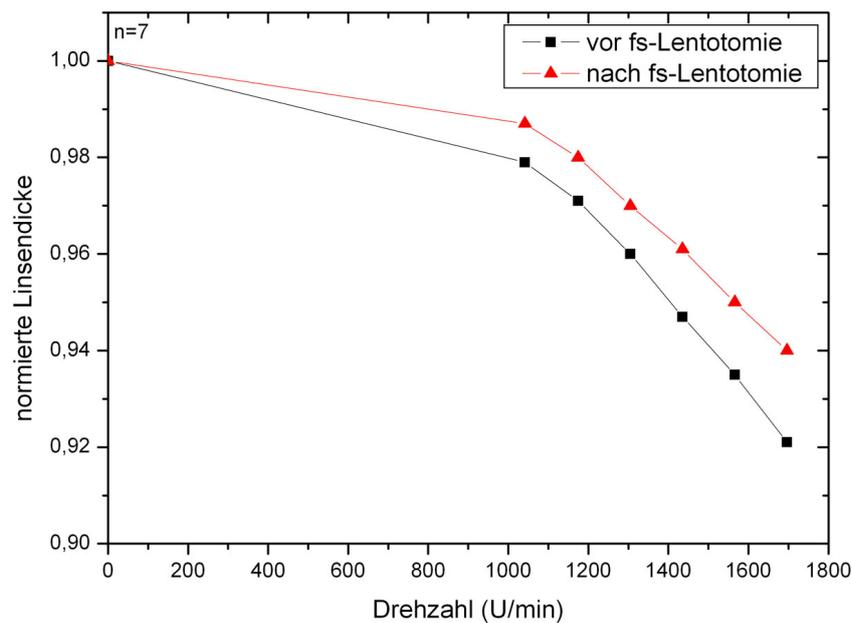


ABBILDUNG 5.31: Durchschnittliche normierte Dicke der Gruppe B in Abhängigkeit der Drehzahl: Blau vor der fs-Lentotomie, rot nach der fs-Lentotomie (n=7).

ringerer Anstieg der anterior-posterioren Linsendicke zu verzeichnen, der bei den Linsen der Gruppe A nicht auftritt.

Wird ein Muster der Güte der Gruppe C erzeugt, bleibt die normierte Linsendicke und somit die Flexibilität nach der fs-Lentotomie unverändert (siehe Abbildung 5.32). Es erfolgte demnach nur eine lokale Veränderung der optischen Dichte ohne Schnitt wie sie auch mit dem 3D-konfokalen Laser-Scanning Mikroskop nachgewiesen werden konnte (siehe Abschnitt 5.4.1).

Die Klassifizierung der Linsen in die verschiedenen Gruppen erfolgt durch das Begutachten des Schnittbildes. Der Parameterraum ist dabei so eng geschnürt, dass allein durch die biologische Varianz zwei Linsen mit gleichen Scanparametern durchaus in verschiedene Klassen eingeteilt werden können. Dieser Fakt zeigt den bisherigen Nachteil der 100 kHz Operationsanlage gegenüber der vorherigen 5-kHz-Anlage auf. Der Parameterraum für einen guten Schnitt ist stark eingeschränkt, da bereits bei einer gewählten Pulsenergie leicht oberhalb der Durchbruchsschwelle benachbarte Laserpulse aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen den Pulsen wechselwirken, so dass anstatt eines Musters der Gruppe A eines der Gruppe B erzeugt wird.

5.5 Bewertung der neuen Operationsanlage

Die neue Operationsanlage mit dem hochrepetitierenden 100-kHz-Lasersystem erlaubt eine Behandlungsdauer der fs-Lentotomie von unter 30 Sekunden, so dass sie für den Patienten zumutbar ist. Die technische Herausforderung, eine präzise Schnittstruktur mit äquidistantem räumlichen Pulsabstand innerhalb der Linse zu erzeugen, wurde umgesetzt. Der zur Verfügung stehende Parameterraum, um

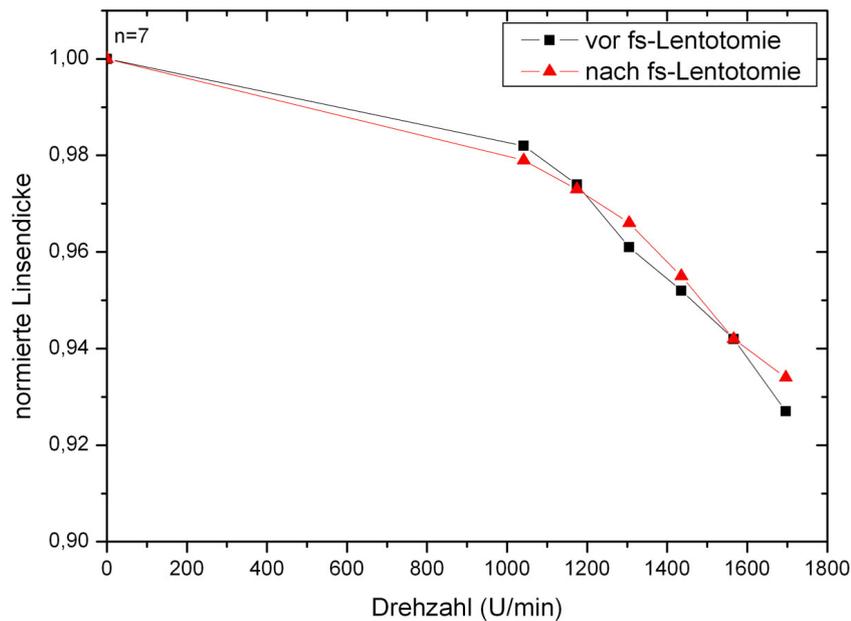


ABBILDUNG 5.32: Durchschnittliche normierte Dicke der Gruppe C in Abhängigkeit der Drehzahl: Blau vor der fs-Lentotomie, rot nach der fs-Lentotomie (n=7).

einen solchen gewünschten Schnitt zu generieren, ist jedoch stark eingegrenzt, da bereits bei wenigen Prozentpunkten der Pulsenergie über dem Schwellwert für den LIOB benachbarte Laserpulse untereinander bzw. mit der Materialveränderung des vorherigen Pulses wechselwirken. Dies wirkt sich nachhaltig auf die entstehende Schnittgüte aus. Besonders deutlich konnte dies in der Modellsubstanz HEMA gezeigt werden. Im Rahmen der zur Verfügung stehenden technischen Komponenten kann an dieser Tatsache nichts verändert werden. Eine 2D-Ablenkeinheit, bei der die Ist-Position der Scanspiegel ausgelesen und im Scanalgorithmus verarbeitet werden kann, könnte diesen Nachteil beseitigen. Eine vollständige Synchronisationsmöglichkeit von 3D-Ablenkeinheit und Lasersystem, in dem das Lasertriggersignal als Referenz für alle elektronischen Signale weiterverarbeitet würde, könnte ein Scanalgorithmus ermöglichen, bei dem benachbarte Pulse nicht direkt zeitlich hintereinander appliziert werden müssten. Die Laserpulse könnten dann auch bei mehrfachem Abrastern der Schnittstruktur äquidistant appliziert werden. Damit ließe sich das Prozessfenster erweitern und die Applikation der Laserpulse vereinfachen. Die Integration der OCT-Bildgebung zur Positionskontrolle vervollständigt die Operationsanlage und bietet eine sicherheitsrelevante Kontrolle für die Applikation der fs-Laserpulse in das Linsengewebe. Abgesehen von der Einschränkung des Prozessfensters ist die neue Operationsanlage damit optimal für den Einsatz in der Tierstudie geeignet.

6 Wundheilungsstudie zur Presbyopiebehandlung

Zum Studium des Wundheilverlaufes und des möglichen Schädigungspotenzials für Linse und Netzhaut bei der fs-Lentotomie wurde eine *in vivo* Studie an Kaninchen durchgeführt. Diese erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Laserforum e.V. und dem Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Tierversuchsantrag 33.9-42502-04-07 / 1356). Zielsetzung der Studie ist zu überprüfen, ob durch die fs-Lentotomie innerhalb der Linse möglicherweise eine Kataraktentwicklung ausgelöst wird und zu belegen, dass transmittiertes Laserlicht keine thermischen Schäden am Augenhintergrund verursacht. Auch die Schneidwirkung der entwickelten Operationsanlage soll *in vivo* eruiert werden.

6.1 Methodik der Studie

Für die Studie wird die fs-Lentotomie an 30 *Chinchilla Bastard* Kaninchen im Alter von 10 Wochen durchgeführt. Die Laserschnitte werden jeweils in das linke Auge der Kaninchen eingebracht, das rechte Auge dient als unbehandelte Kontrolle. Für die fs-Lentotomie sowie die vorausgehende und nachfolgenden Untersuchungen werden die Kaninchen unter Narkose gesetzt. Hierzu wird ihnen 10-%iges Ketamin und 0,1-%iges Medetomidinhydrochlorid (*Domitor*[®], ORION PHARMA, Espoo, Finnland) intramuskulär injiziert. Zudem erfolgt eine örtliche Betäubung des Auges mit 0,4-%iger Oxybuprocainhydrochloridlösung (*Conjuncain*[®] EDO, DR GERHARD MANN GMBH, Berlin) und eine Weitstellung der Pupillen mit *Mydriaticum Stulln*[®] (PHARMA STULLN GMBH, Stulln). Zum Erwachen nach der Narkose erhalten die Kaninchen 0,5-%iges Atipamezolhydrochlorid (*Antisedan*[®], ORION PHARMA, Espoo, Finnland). Die Tiere werden in drei Gruppen zu je 10 Kaninchen gestaffelt behandelt. Im Rahmen der Vor- und Nachuntersuchungen werden die Augen der Kaninchen mit einer OCT-Spaltlampe (SL-OCT[™], HEIDELBERG ENGINEERING GMBH, Heidelberg), einer Scheimpflugkamera (TOPCON SL-45, TOPCON OPTICAL INSTRUMENTS, Tokyo, Japan) und einem Operationsmikroskop (OPMI PICO, CARL ZEISS AG, Jena) examiniert. Nach unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen erfolgt anschließend eine Euthanasie der Tiere zur histopathologischen Untersuchung der Linse und der Netzhaut. Innerhalb der Gruppen werden die Kaninchen zu verschiedenen Zeitpunkten eingeschläfert, in Gruppe I 5 Tiere direkt nach dem Lasereingriff und weitere 5 Tiere nach 14 Tagen. Bei Gruppe II werden je 5 Tiere nach 3 bzw. 6 Monaten eingeschläfert. In der dritten Gruppe erfolgt die Entnahme der Augen zur histopathologischen Untersuchung bei 5 Kaninchen

nach 14 Tagen und bei den weiteren 5 nach 3 Monaten. Nachkontrollen finden direkt nach der fs-Lentotomie, sowie nach 14 Tagen, 1 Monat, 3 Monaten und 6 Monaten statt.

Die fs-Lentotomie wird mit der in Kapitel 5 vorgestellten Operationsanlage durchgeführt. Eine spezielle an die Anatomie des Kaninchenauges angepasste Saugmaske wird zur Fixation des Kaninchenauges verwendet. Ohne Anlegung einer Lidsperre wird das mit Kochsalzlösung benetzte Kaninchenauge, das durch den geübten Griff eines Tierarztes stark geöffnet werden kann, zur Applanation sanft an die Glasplatte der Fixationshalterung geführt. Dabei wird an der Saugmaske ein Unterdruck von 20 kPa angelegt. Es entsteht eine Applanationsfläche von 7 - 8 mm im Durchmesser. Das bereits aus Abschnitt 3.4.1, 4.1.2 und 4.2.3 bekannte Steering-Wheel-Schnittmuster wird nach der Fixierung sofort in das linke Auge der Kaninchen appliziert. Dabei werden ein innerer Durchmesser von 1 mm, ein äußerer von 4 mm bei einer Strukturtiefe von 1,5 mm und 12 Segmentschnitten angewendet. Die Pulsenergie variiert zwischen 1,2 μJ und 1,6 μJ und die Laserpulse werden in einem räumlichen Abstand von 6 μm bis 7 μm lateral und 50 μm axial in das Linsengewebe eingebracht. Die gesamte Operationsdauer beträgt etwa 25 Sekunden. Eine nachträgliche Behandlung der Augen war nicht notwendig. Nur bei einem Kaninchen trat ein kleiner Riss im Augenlid auf, der nach dreitägiger Behandlung mit antibiotischer Salbe (*Gentamycin*, MEDPHANO ARZNEIMITTEL GMBH, Rüdersdorf) verheilte.

6.2 Wundheilung und Kataraktentwicklung

Das fs-Lentotomie-Schnittmuster konnte in alle 30 Kaninchenaugen erfolgreich appliziert werden. Einzig die richtige Ausrichtung der Kaninchenaugen beim Ansetzen der Saugmaske bereitet geringfügige Schwierigkeiten, da die narkotisierten Kaninchen beim Aufsetzen des Saugringes reflexartig die Augen verdrehen. Daraus resultieren leicht dezentrierte Schnittmuster, die teilweise unvollständig sind, da die Linse durch das zweite Lid von der Laserstrahlung abgeschattet wurde. Dies kann bei einem menschlichen Patienten bei vollem Bewusstsein nicht auftreten, da dieser während des Aufsetzens der Saugmaske einen Lichtpunkt fixieren kann und somit das Auge ideal ausgerichtet ist.

Die Linsen der 30 Kaninchen zeigten vor der Laserbehandlung bis auf einen Fall keine Anzeichen von bereits vorhandenen Trübungen oder anderen krankhaften Veränderungen. Im Fall der leichten Linsentrübung wurde das rechte Auge mit der fs-Lentotomie behandelt. Abbildung 6.1 zeigt beispielhaft sowohl a) eine OCT-Aufnahme als auch b) eine Scheimpflugaufnahme einer gesunden Linse. In beiden Aufnahmen sind klar die Hornhaut, die Vorderkammer und die anteriore Linsenkapsel zu erkennen.

Direkt nach dem fs-Lentotomie-Eingriff können die applizierten Mikroschnitte innerhalb der Linse sowohl mit dem OP-Mikroskop als auch mit dem Spaltlampen-OCT und der Scheimpflugkamera dargestellt werden (siehe Abbildung 6.2a). Dabei ermöglicht das OP-Mikroskop eine frontale Ansicht der Mikroschnitte und die OCT- und Scheimpflugtechnik Schnittbilder in die Tiefe der Vorderkammer. So kann ein dreidimensionaler Eindruck der applizierten Schnittgeometrie gewonnen werden.

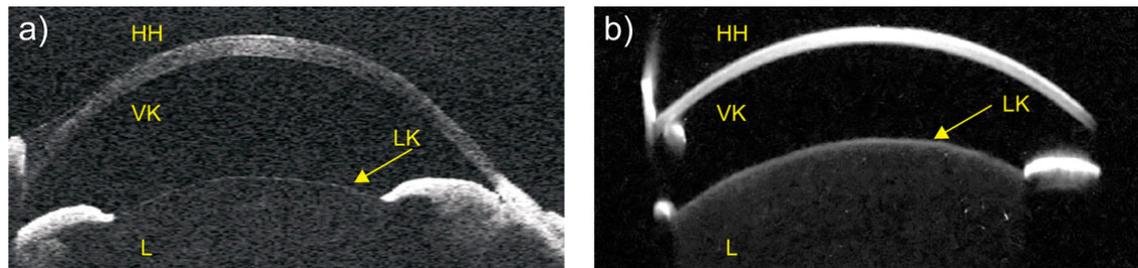


ABBILDUNG 6.1: a) OCT-Aufnahme eines unbehandelten Kaninchenauges, b) Scheimpflugaufnahme eines unbehandelten Kaninchenauges. HH=Hornhaut, VK=Vorderkammer, LK=anteriore Linsenkapsel, L=Linse.

Sowohl verbleibenden Gasblasen als auch die feine Struktur der Schnitte sind im Detail erkennbar. Die Scheimpflugkamera ermöglicht im Vergleich zu den OCT-Aufnahmen ein kontrastreicheres Bild. Die Verwendung eines Negativ-Films bei den Scheimpflugaufnahmen bringt einerseits den Vorteil einer sehr feinen Auflösung, andererseits aber stehen die Bilddaten erst nach Entwicklung des Films zur Verfügung. Zudem ist bei der Untersuchung direkt nach der fs-Lentotomie eine Differenzierung der einzelnen Schnittebenen durch die starke Streuung des Lichtes an den verbleibenden Gasblasen mit der Scheimpflugtechnik nur bedingt möglich. Zum Teil erfolgt durch die Blasen sogar eine verfälschte Darstellung der Schnittbildebene.

Die Abbildungen 6.2b-d zeigen den weiteren Wundheilungsverlauf über den 6 Monate andauernden Beobachtungszeitraum für das in Abbildung 6.2a beispielhaft gezeigte Kaninchenauge. Die zunächst verbleibenden Gasblasen verschwinden vollständig nach einigen Stunden und sind dementsprechend in den nachfolgenden Untersuchungen nicht mehr erkennbar. Nach einem Monat, drei Monaten und sechs Monaten zeigt sich mit allen drei Untersuchungsmethoden ein „Ausbleichen“ der Schnitte. Das heißt, die Sichtbarkeit der Muster ist mit fortschreitender Nachuntersuchungszeit rückläufig. Insbesondere mit der OCT-Spaltlampe ist ab dem dritten Monat die Gewebeveränderung entlang der Schnittstruktur kaum noch nachweisbar. Die Mikroschnitte innerhalb des Linsengewebes sind lokal klar differenzierbar und im umliegenden Gewebe sind über den gesamten Beobachtungszeitraum keine weiteren Auffälligkeiten erkennbar. Im Falle einer Kataraktentwicklung würden sich Gewebeveränderungen ausgehend von den lokal differenzierten Schnitten ausbreiten [Gwo95]. So sollten entstehende Eintrübungen als weißliche „Wolken“ in der Aufsicht und in Form von erhöhter Streuung in der OCT- und Scheimpflugaufnahme feststellbar sein. Die durchgeführten Nachuntersuchungen zeigen bei allen Kaninchen keinen Hinweis auf eine sich ausbreitende erhöhte Streuung innerhalb der Linse.

6.2.1 Histopathologische Untersuchung

Die Herstellung eines histologischen Schnittes der Linse (siehe Anhang B) ist aufgrund der komplexen Faserstruktur sehr schwierig. Artefakte wie ein Zerreißen der Linsenfaser oder der Linsenkapsel bleiben selten aus [Max07]. Grundsätzlich kann aufgrund der Gefäßlosigkeit der Linse - außer durch

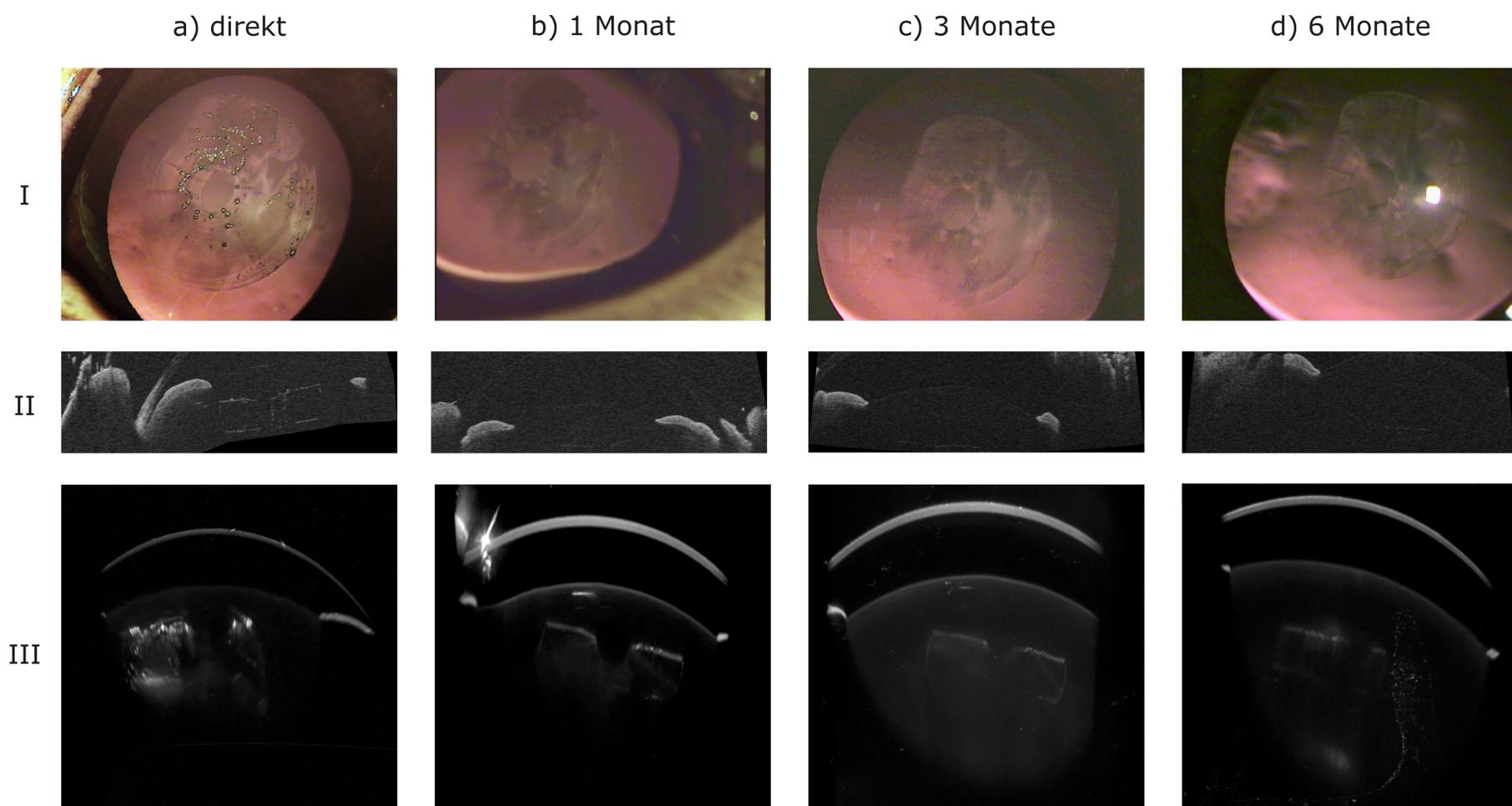


ABBILDUNG 6.2: Wundheilungsverlauf der fs-Lentotomie über 6 Monate beispielhaft für ein Kaninchen. Zeile I zeigt die frontale Ansicht des Schnittmusters aufgenommen mit dem OP-Mikroskop, Zeile II die OCT-Aufnahmen und Zeile III die Scheimpflugbilder. In Spalte a) sind die direkt nach der fs-Lentotomie aufgenommenen Bilder dargestellt; in Spalte b) die Bilder nach 1 Monat, in Spalte c) die nach 3 Monaten und in Spalte d) die nach 6 Monaten aufgenommenen Bilder.

eine Verletzung der Linsenkapsel - keine Entzündung innerhalb der Linse entstehen. Die freien Radikale, die durch den Laserpuls im Inneren der Linse erzeugt werden, können jedoch auch ohne eine Verletzung der Kapsel eine Entzündung verursachen. Histopathologische Veränderungen, die auf eine Katarakt hinweisen, lassen sich durch die Präparation des histopathologischen Schnittes entstehende Artefakte unterscheidbar diagnostizieren. Ein Auftreten von sphärischen *Globuli* aus denaturiertem Linsenprotein einhergehend mit einer Verflüssigung der Linsenfasern ist ein typisches pathologisches Anzeichen für eine Katarakt. Des Weiteren wird eine Katarakt mit der Entstehung von Blasen zellen am Linsenepithel sowie durch eine Hyperplasie der Epithelzellen diagnostiziert. Zudem kann eine posteriore Migration des Epithels auftreten und eine Mineralisierung von Salzen im Linsengewebe induziert werden [Gel99, Max07].

Diese Indikatoren für eine Katarakt sind in keinem der von den 30 Kaninchen der Studie angefertigten histopathologischen Schnitte feststellbar. Dies lässt den Schluss zu, dass die fs-Puls-induzierten Schnitte keine Veränderungen des Linsengewebes verursachen, die eine Katarakt auslösen. Die histopathologischen Schnitte zeigen jedoch Veränderungen des Linsengewebes, die durch die Laser-Gewebe-Wechselwirkung ausgelöst worden sind. So sind direkt im Anschluss an die fs-Lentotomie die Laser-induzierten Schnittflächen vergleichbar gut zu finden (siehe Abbildung 6.3a). Die induzierten Laserschnitte sind durch orange-farbene Pfeile gekennzeichnet. Je höher die Vergrößerung desto deutlicher ist der Schnitt erkennbar. Die Linsenfasern sind durch die Laserpulse deutlich getrennt worden und innerhalb der Wechselwirkungszone sind stärker angefärbte Gewebereste festzustellen, die von Hohlräumen umgeben sind. Die streifenförmigen, dunklen Verfärbungen sind zwischen 30 bis 50 μm lang und etwa 1 bis 3 μm breit. Sie stellen denaturierte Proteine dar, denn diese nehmen den Toluidinblaufarbstoff viel stärker auf als die unbeschädigten Linsenfasern.

In den histopathologischen Schnitten, die nach einer gewissen Nachkontrollzeit angefertigt worden sind, sind im Umfeld der Laserpulse keine Hohlräume mehr festzustellen. Die umliegenden Fasern scheinen den entstandenen Freiraum einzunehmen. Ob eine Schnittwirkung erzielt wurde, ist mitunter schwer festzustellen und zu bewerten. Der in Abbildung 6.3b dargestellte histopathologische Schnitt einer Kaninchenlinse 14 Tage nach der fs-Lentotomie lässt beispielsweise vermuten, dass keine Schnittwirkung erzielt wurde. Bei den in Abbildung 6.4c und 6.4d dargestellten histopathologischen Schnitten von Tieren, die nach drei bzw. sechs Monaten eingeschläfert wurden, ist wiederum eine Schnittwirkung wahrscheinlich. Generell ist das Auffinden der streifenförmigen stärkeren Verfärbung der Gewebereste in der Fokusregion des Laserschnitts nur in sehr starker Vergrößerung möglich. Die zum Teil deutliche Darstellung der Wechselwirkungszone in den Abbildungen ist bedingt durch die nachträgliche digitale Kontrasterhöhung der Bilder.

Die streifenförmigen Veränderungen des Gewebes stimmen in der Größe mit den in der Modellsubstanz HEMA gefundenen Materialveränderungen überein (siehe Abschnitt 5.3.2). Ähnliche Gewebemodifikationen wurden auch bei der Bearbeitung der Hornhaut mit fs-Laserpulsen festgestellt [Hei02]. Dabei wurde die Streifenentstehung auf eine erhöhte Elektronendichte außerhalb des Fokusvolumens zurückgeführt, die noch nicht für einen optischen Durchbruch ausreichte [Arn07, Vog05].

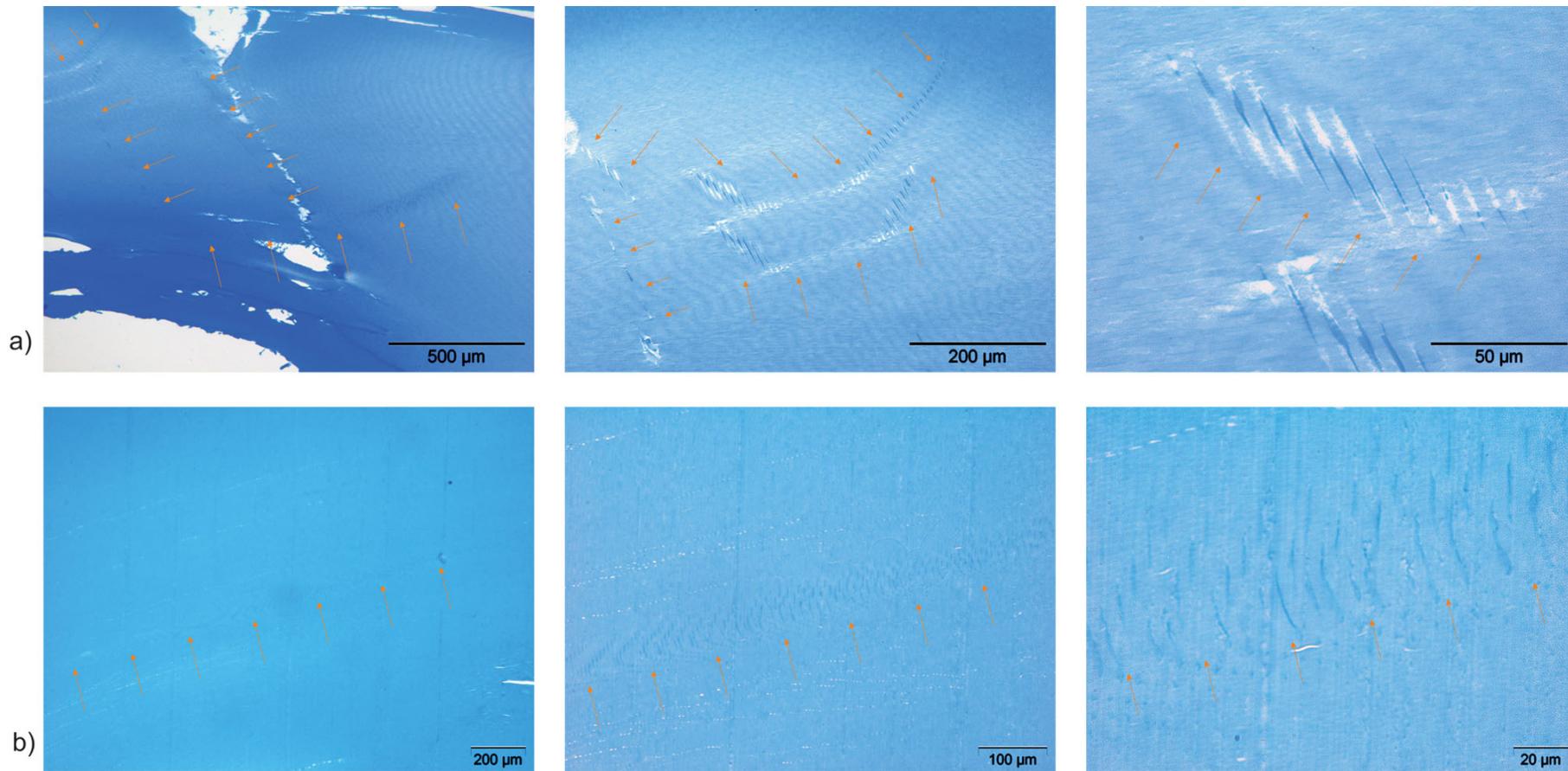


ABBILDUNG 6.3: a) Histopathologischer Schnitt einer Kaninchenlinse direkt postoperativ. In der Übersichtsdarstellung (links) sind mehrere durch orange-farbene Pfeile gekennzeichnete Laserschnitte erkennbar. In dem detaillierteren Ausschnitt (Mitte) werden die einzelnen Laserspots durch eine dunklere Verfärbung erkennbar. Diese sind deutlich von Hohlräumen umgeben (rechts), die auf eine eindeutige Trennung der Linsenfasern hinweisen. b) Histopathologischer Schnitt 14 Tage postoperativ. Auch hier sind die Laserschnitte durch orange-farbene Pfeile gekennzeichnet. In den vergrößerten Ausschnitten (Mitte, rechts) sind die dunkleren Verfärbungen der Laserspots zu erkennen. Die direkt postoperativ auftretenden Hohlräume, die diese umgeben, sind hingegen nicht mehr feststellbar. Der Kontrast der Aufnahmen wurde digital stark angehoben, um die Laserschnitte deutlicher darstellen zu können.

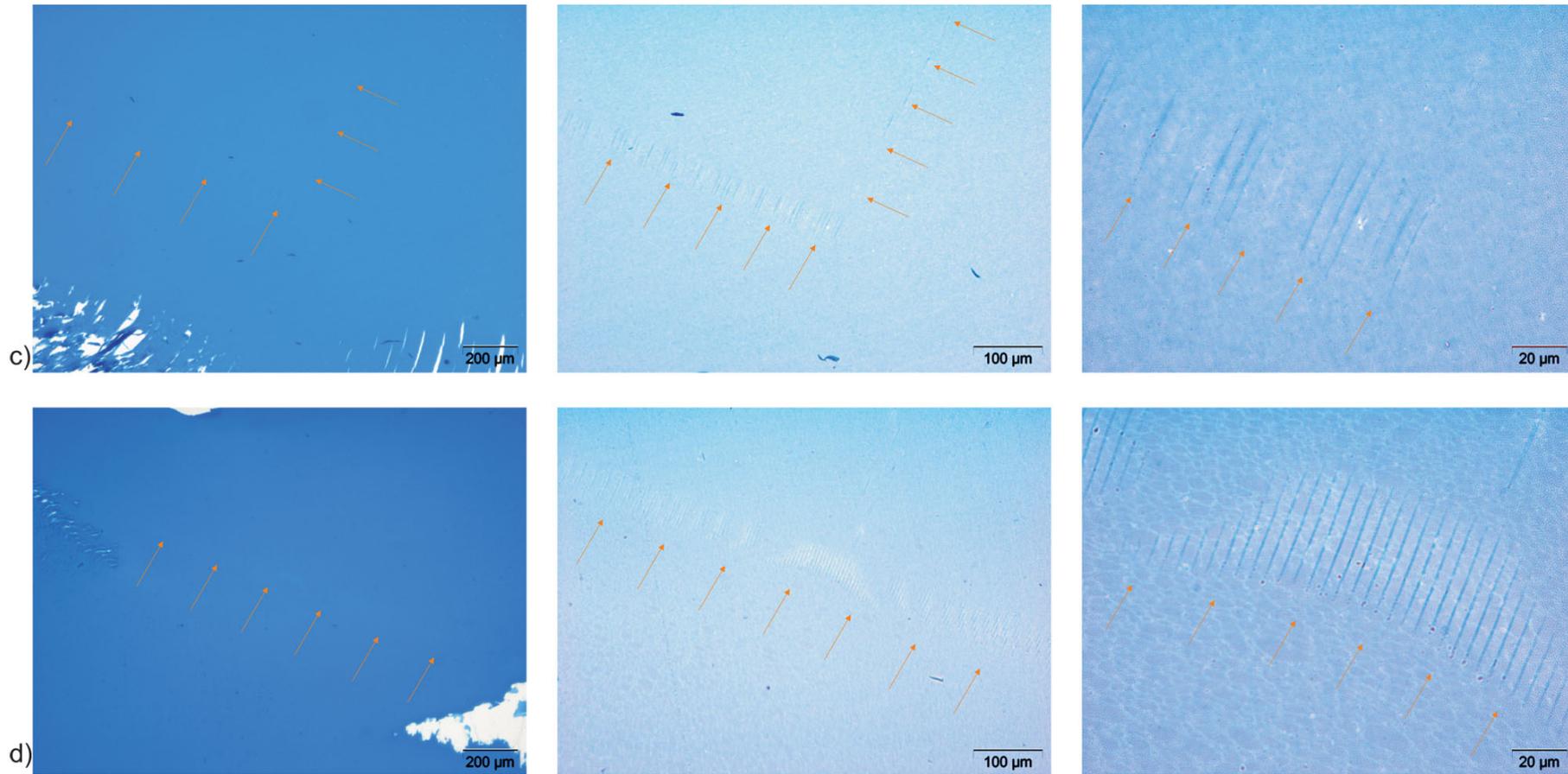


ABBILDUNG 6.4: c) Histopathologischer Schnitt 3 Monate postoperativ. In allen drei Ausschnitten sind die Laserschnitte durch orange-farbene Pfeile dargestellt. Die stärkere Verfärbung der Laserspots ist immer noch feststellbar. d) Histopathologischer Schnitt 6 Monate postoperativ. Auch hier ist der Laserschnitt noch durch die stärkere Verfärbung des Linsengewebes feststellbar. Die digitale Kontrastanhebung, um die Schnitte nach der Digitalisierung überhaupt sichtbar zu machen, verfälscht das Ausmaß der wirklichen Intensität der Laserspots stark.

6.3 Netzhautbelastung

Eine Eigenschaft des nichtlinearen Wechselwirkungsmechanismus der Photodisruption besteht darin, dass ein Teil der Laserpulsenergie nicht absorbiert und durch das fokale Volumen transmittiert wird (siehe auch Abschnitt 2.2.2). Für die Anwendung der fs-Lentotomie bedeutet dies, dass ähnlich wie bei der LASIK an der Hornhaut, ein Teil der Laserpulsenergie divergent weiter durch das Auge propagiert (siehe Abbildung 6.5). Der stark aufgeweitete Strahl wird am Augenhintergrund sowohl von dem aus Melaninpigmenten bestehenden retinalen Pigmentepithel als auch von der stark durchbluteten Aderhaut absorbiert. Durch den aus der starken Divergenz resultierenden großen Strahldurchmesser ist die Intensität am Augenhintergrund so gering, dass keine nichtlinearen Effekte auftreten und die absorbierte Photonenenergie in Wärmeenergie umgewandelt wird. Ein einzelner Puls verursacht dabei eine geringe Temperaturerhöhung von etwa einigen μK . Jedoch kann sich durch das Applizieren von multiplen Laserpulsen das Gewebe weiter aufheizen, falls mehr Photonenenergie deponiert wird als durch Wärmediffusion an thermischer Energie zwischen zwei Laserpulsen abgeführt werden kann. Sollte über einen längeren Zeitraum eine signifikant erhöhte Temperatur (siehe Abschnitt 2.2.1) am Augenhintergrund vorliegen, kann dies zur Schädigung der Netzhaut und zum Verlust der Sehfähigkeit führen. Daher erfolgt im Rahmen der Tierstudie auch eine Untersuchung der Netzhaut, um auszuschließen, dass thermische Schäden durch die fs-Lentotomie verursacht werden.

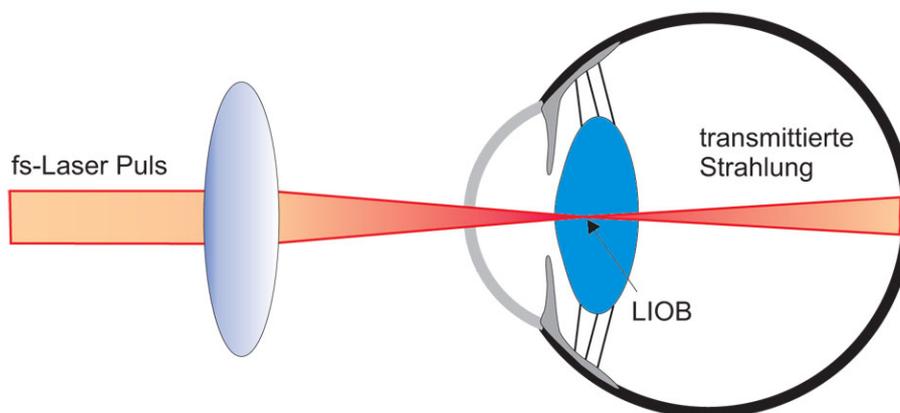


ABBILDUNG 6.5: Laserpulspropagation im Auge. Beim LIOB wird nicht die gesamte Pulsenergie deponiert, sondern ein Teil propagiert weiter bis zum Augenhintergrund und kann dort vom Gewebe durch lineare Absorptionsprozesse aufgenommen werden.

6.3.1 Abschätzung der thermischen Belastung des Augenhintergrundes

Eine erste Abschätzung der thermischen Belastung an der Netzhaut der Kaninchen erfolgt durch die Berechnung des Laserstrahldurchmessers auf der Netzhaut. In Abbildung 6.6 sind die geometrischen Abmessungen eines 10 Wochen alten Kaninchenauges zusammengestellt. Unter Verwendung der typischen Brechungsindizes für die Kornea $n_K = 1,4$, des Kammerwassers $n_{KW} = 1,336$, der Linse $n_L = 1,6$, des Glaskörpers $n_G = 1,336$ sowie der Brennweite $f = 55 \text{ mm}$ und Apertur (20 mm)

der fokussierenden Optik der fs-Lentotomie-Operationsanlage kann mit einem *Raytracing* Programm (WINLENS, LINOS, Göttingen) oder über die Gaussoptik die Strahltaile an der Netzhaut bestimmt werden. Je nach Berechnungsmethode und Lage des Fokuspunktes innerhalb der Linse variiert der Strahldurchmesser zwischen 2,5 - 3,2 mm auf der Netzhaut. Da eine Abschätzung der maximalen Belastung durchgeführt wird, wird im Folgenden der kleinste Durchmesser von 2,5 mm verwendet.

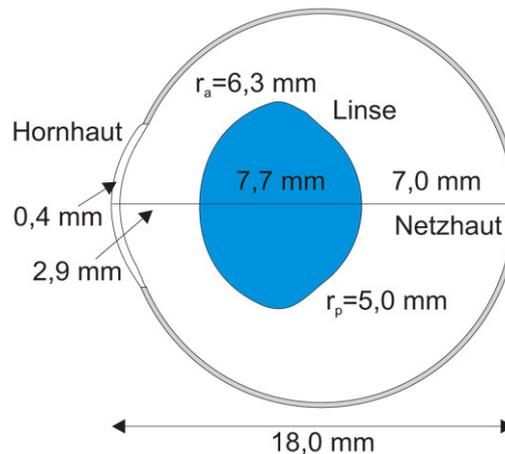


ABBILDUNG 6.6: Geometrische Abmessungen des Augapfels eines 10 Wochen alten Kaninchens [Pri64].

Für die Erzeugung eines optischen Durchbruchs innerhalb der Linse werden Pulsenergien von 1,3 - 1,6 μJ bei einer Pulswiederholfrequenz von 100 kHz verwendet. Propagiert die gesamte Pulsenergie von maximal 1,6 μJ bis zur Netzhaut, wird eine maximale Energiedichte von $32 \cdot 10^{-6} \frac{\text{J}}{\text{cm}^2}$ pro Puls bei einer mittleren Intensität von $3,26 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ erreicht. In der Literatur sind wenige Untersuchungen zur Schädigungsschwelle der Netzhaut bei großflächigen Bestrahlungsarealen zu finden. Die Normen zur Lasersicherheit DIN EN 60825-1 [Din07] und ANSI Z-136.1 [Ans07] gehen immer von der Unfallsituation aus, dass ein kollimierter Laserstrahl durch das Auge selber auf einen kleinen Fleck ($< 50 \mu\text{m}$) auf die Netzhaut fokussiert wird und sind daher nicht anwendbar. Einzig Studien bezüglich der LASIK-Sicherheit sind bekannt [Sch05, Sch06]. Dort wird für eine Bestrahlungsdauer von 20 s bei einer Laserwellenlänge von 780 nm an *in vitro* Schweinelinsen eine Schädigungsschwelle von $2,1 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ für einen histopathologisch nachweisbaren thermischen Netzhautschaden angegeben [Sch05]. Für eine Wellenlänge von 1040 nm und einer Betrachtungszeit von 80 s wird mit einer mittleren Leistung von etwa $2,5 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ ein thermischer Schaden verursacht [Sch06]. Die für die fs-Lentotomie am Kaninchenauge ermittelten $3,26 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ Bestrahlungsleistung bei 1040 nm für einen Zeitraum von 25 s liegen somit über diesen für die LASIK bekannten Schwellen. So kann zunächst nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer Schädigung kommen könnte.

Bei näherer Betrachtung der tatsächlich applizierten und transmittierten mittleren Leistung während der fs-Lentotomie ist festzustellen, dass die thermische Belastung deutlich geringer ist. Abbildung 6.7 zeigt beispielsweise die transmittierte Leistung durch eine Schweinelinse im Vergleich zur mittleren applizierten Leistung für eine Pulsenergie von 1,2 μJ . Nur während des Schneidens der frontalen Flä-

chen von 0 - 5 s und 15 - 20 s wird wirklich über eine längere Zeitspanne kontinuierlich mit einer Pulswiederholfrequenz von 100 kHz gearbeitet. Beim Applizieren der mittleren Ebene des Steering-Wheel-Musters ist der Laser häufiger abgeschaltet, so dass die mittlere Leistung deutlich geringer ist. Der Laser ist nur etwa in einem Fünftel der Zeit der Bewegung des Scanners zugeschaltet, so dass die mittlere Leistung in dieser Zeit nur etwa 20 % beträgt. Findet ein Schneidprozess statt, wird etwa 80 % der applizierten Leistung zur Netzhaut transmittiert. Wird die verwendete Pulsenergie auf 1,5 μJ erhöht, so dass sich ein stärker ausgeprägtes Blasenmuster innerhalb der Linse bildet, wird ein geringerer Anteil an Pulsenergie transmittiert. Bei der unteren frontalen Fläche des Steering-Wheel-Musters sind es etwa 75 % (siehe Abbildung 6.8). Beim Schneiden der darüber liegenden Ebene wirken die entstandenen größeren Blasen als Streuzentren, so dass auf den Detektor, der im Abstand von 15 mm hinter der Linse platziert wurde (Abstand zur Netzhaut in den verwendeten Schweinebulbi) und eine Apertur von 20 mm besitzt, weniger mittlere Leistung auftrifft. Dies ist besonders deutlich beim Schneiden der anterioren frontalen Fläche. Den Detektor erreichen nur 50 % der applizierten mittleren Leistung. Dies bedeutet, dass die Laserstrahlung stark ins Auge gestreut und die Intensität pro Fläche deutlich herabgesetzt wird. Dadurch verringert sich die Gefahr eines thermischen Schadens. Zusammenfassend liegt die gesamte, die Netzhaut erreichende, mittlere Leistung während der fs-Lentotomie bei weniger als 50 % der zunächst angenommenen mittleren Leistung. Somit ist sie geringer als die publizierten Schädigungsschwellen und bei der Kaninchenstudie ist kein Schaden an der Netzhaut zu erwarten.

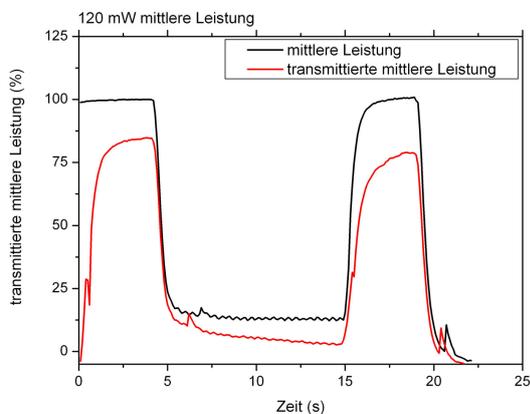


ABBILDUNG 6.7: Transmission durch eine Schweinelinse während der fs-Lentotomie mit sehr feinem Muster ohne größere Gasblasen. Schwarz: Laserenergie ohne Linse, Rot: Transmittierte Leistung mit Linse und optischen Durchbrüchen.

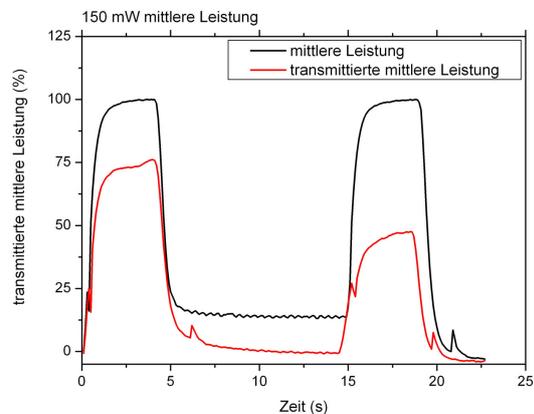


ABBILDUNG 6.8: Transmission durch eine Schweinelinse während der fs-Lentotomie mit hoher Laserenergie und entstehenden größeren Gasblasen. Schwarz: Laserenergie ohne Linse, Rot: transmittierte Leistung mit Linse und optischen Durchbrüchen.

Um die Gefährdung der Netzhaut auszuschließen, wurde innerhalb der Tierstudie bei allen Kaninchen eine histopathologische Untersuchung der Netzhaut durchgeführt und auf Anzeichen thermischer Schäden hin kontrolliert.

6.3.2 Histopathologische Untersuchung der Netzhaut

In der Auswertung der histopathologischen Schnitte der Netzhaut in Bezug auf eine thermische Schädigung kann eine Koagulation des Gewebes differenziert werden. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass koagulierte Gewebe irreversibel funktionsunfähig ist. Jedoch lassen die histopathologischen Befunde keinen Schluss zu über eine Beeinträchtigung der Funktionalität des Gewebes vor dem Auftreten der Koagulation. Koagulierte Gewebe der Netzhaut und der darunterliegenden Schichten des Pigmentepithels, der Aderhaut und der Lederhaut lassen sich durch folgende Merkmale erkennen: Die Lederhaut wirkt homogener, eosinophiler und einzelne Gewebefasern lassen sich nicht mehr differenzieren. Die Aderhaut wirkt im Vergleich zu gesundem Gewebe deutlich breiter und aufgequollen. Die Netzhaut ist durch die Koagulation deutlich breiter und die Körnerschichten sind verdichtet. Die Zwischenräume der einzelnen Körner sind geringer und die Photorezeptoren sind elongiert. Zudem kommt es oft zu einer Hypertrophie des Pigmentepithels, die von einer Ablösung der Netzhaut von der Aderhaut begleitet wird. In Abbildung 6.9 sind jeweils zwei thermisch induzierte Netzhautschäden von *in vitro* bestrahlten Schweinenetzhäuten dargestellt. In der oberen Zeile sind alle hier beschriebenen Kriterien einer Koagulation der Netzhaut deutlich zu erkennen. Dieser

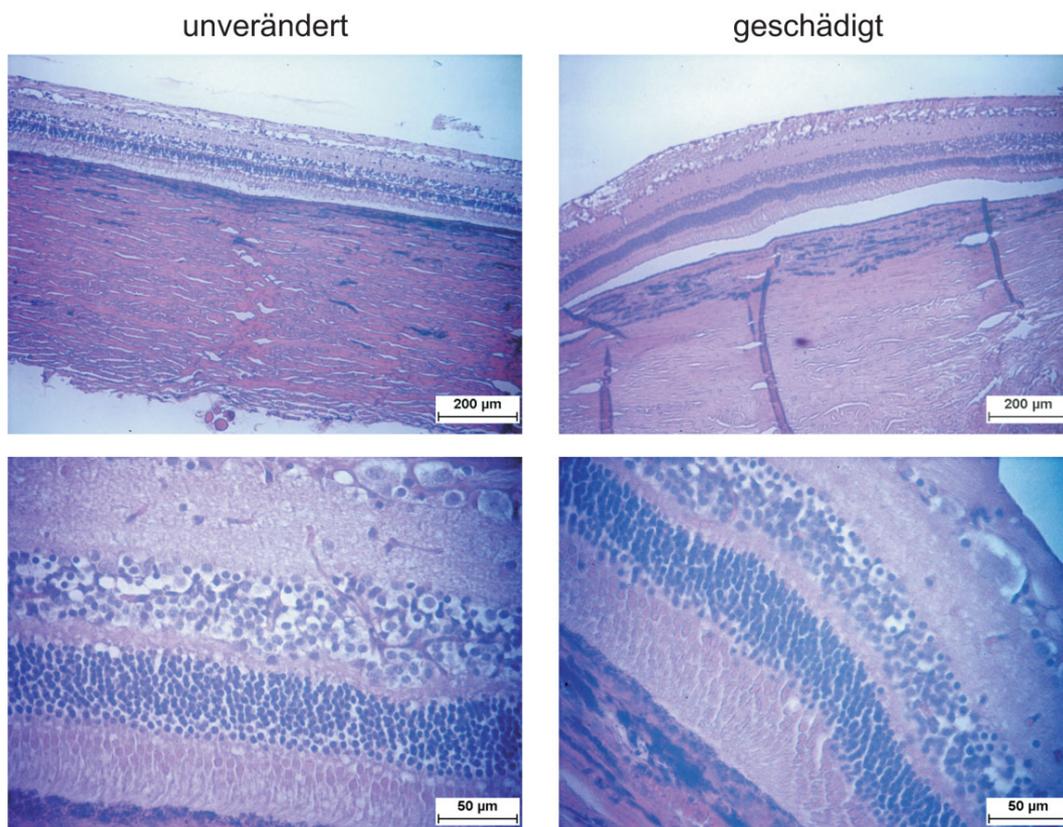


ABBILDUNG 6.9: Thermisch verursachte Netzhautschäden durch kontinuierliche Laserbestrahlung in Schweineaugen. Links: unveränderte Netzhaut; Rechts: bestrahltes Netzhautgewebe ($\lambda = 780 \text{ nm}$, oben: $P = 520 \text{ mW}$, 20 s , unten: $P = 150 \text{ mW}$, 20 s). Hohe Leistungen und lange Bestrahlungszeiten verursachen starke thermische Schädigungen. Geringe Leistungen und kurze Bestrahlungszeiten können immer noch geringfügige Schäden in einzelnen Schichten der Netzhaut verursachen. [Sch04]

massive Schaden zeichnet sich unter anderem durch einen deutlich sichtbaren weißen Fleck auf der Netzhaut aus, der bereits mit bloßem Auge erkennbar ist. In der unteren Zeile von Abbildung 6.9 ist ein geringfügiger Netzhautschaden dargestellt. Hier ist nur die Veränderung der Photorezeptorschicht und der äußeren Körnerschicht in Form einer Verdichtung zu erkennen [Sch04].

Im Rahmen der Evaluation möglicher Netzhautschäden wurden bei den Kaninchen mittig vom Augenhintergrund mehrere histopathologische Netzhautschnitte angefertigt. Bei allen Kaninchen konnte eine normale Schichtung der Retina sowie der Ader- und Lederhaut festgestellt werden. Keines der oben beschriebenen Anzeichen einer Koagulation konnte gefunden werden. Zudem konnten bei keinem der Tiere Entzündungsinfiltrate festgestellt werden, die auf einen Heilungsprozess schließen lassen würden. Zum Teil wurde eine Ablösung der Netzhaut beobachtet; dieses ist jedoch ein häufig auftretendes Artefakt bei der Präparation der histopathologischen Schnitte, da die Netzhaut nur im Bereich des Limbus und am Sehnerv direkt mit den darunterliegenden Schichten verbunden ist und lose auf dem Pigmentepithel aufliegt. Eine Ablösung aufgrund eines thermischen Schadens geht immer mit einer Hypertrophie des Pigmentepithels einher [Gel99] und diese war in keinem Fall feststellbar. Abbildung 6.10 zeigt ein Kontrollauge (mit artifizierlicher Netzhautablösung) und ein Auge, an dem die fs-Lentotomie durchgeführt wurde. Beide Schnitte der Netzhaut zeigen keinerlei Auffälligkeiten.

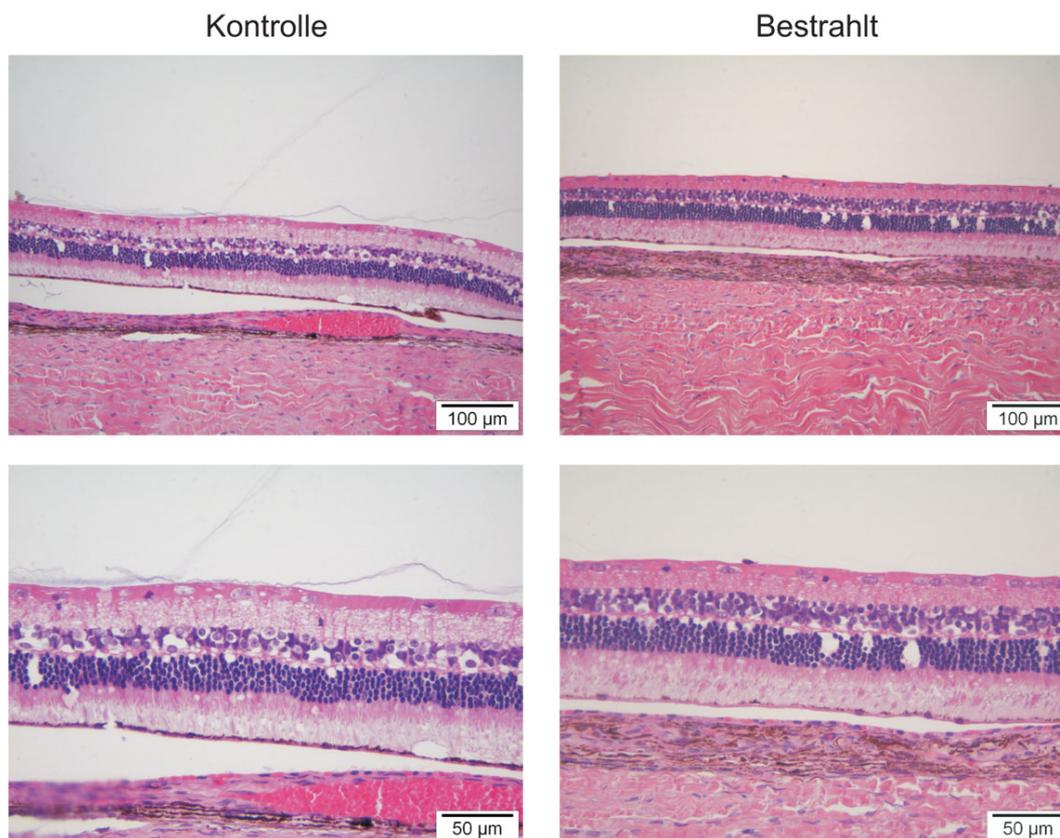


ABBILDUNG 6.10: Histologische Schnitte des Augenhintergrundes eines Kaninchens aus der fs-Lentotomie Studie. Links ein Schnitt aus dem unbestrahlten Kontrollauge, rechts ein Schnitt aus dem bestrahlten Auge. Es sind keine Veränderungen gegenüber dem Kontrollauge festzustellen. Die Netzhautablösung im Kontrollauge ist auf ein Präparationsartefakt zurückzuführen.

6.4 Bewertung der Ergebnisse der Tierstudie

Das Einbringen der fs-Laserpulse zum Erzeugen von Gleitebenen innerhalb der Linse für eine mögliche Erhöhung des Deformationsvermögens konnte erfolgreich *in vivo* an Kaninchen gezeigt werden. Die generelle Befürchtung, dass das Einbringen der Mikroschnitte die Möglichkeit der Entwicklung einer Katarakt bewirkt, konnte für den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ausgeschlossen werden und ist danach äußerst unwahrscheinlich [Brw96]. Die Intensität der Darstellung der Schnitte reduziert sich im Laufe der 6 Monate langsam, sie sind jedoch noch immer feststellbar. Eine Bewertung, ob durch das verbleibende sichtbare Muster die optische Qualität des Auges beeinflusst und herabgesetzt wird, kann am Kaninchenmodell nicht getroffen werden und bedarf weiterführender Untersuchungen. Zudem bleibt zu klären, ob durch die *in vivo* applizierten Mikroschnitte eine erhöhte Akkommodation ermöglicht wird. Auch für diesen Nachweis ist das Kaninchenmodell nicht geeignet.

Bezüglich der Sicherheit der fs-Lentotomie konnte gezeigt werden, dass das transmittierte Laserlicht keine thermischen Netzhautschäden verursacht. Die Bestrahlungsstärke am Augenhintergrund ist zwar für kurze Zeitabschnitte hoch, jedoch kann durch die Wärmediffusion sowie die Bestrahlungspausen zwischen den einzelnen Schnitten des Musters das Gewebe wieder thermisch relaxieren. So tritt keine durchgängig erhöhte Temperatur am Augenhintergrund auf, die einen Schaden verursachen könnte. Zudem beeinflussen die bereits applizierten Schnitte die Ausbreitung des transmittierten Laserlichts, so dass dieses diffuser als theoretisch angenommen den Augenhintergrund erreicht. Die Bestrahlungsfläche ist vergrößert und somit die Bestrahlungsintensität gesenkt. Bei der Anwendung am menschlichen Auge ist durch die unterschiedliche Geometrie die Bestrahlungsintensität im Vergleich zum Kaninchen mit kleinerem Bulbus noch niedriger. Der theoretisch berechnete Strahldurchmesser ist aufgrund des größeren Bulbus etwa doppelt so groß, so dass die transmittierte Intensität der Laserstrahlung um einen Faktor 4 geringer ist. Da keine Koagulationsschäden beim Kaninchen auftreten, lässt dies den Schluss zu, dass dieses auch beim Menschen nicht der Fall sein wird.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die durchgeführte Studie weitreichende Erkenntnisse bezüglich der Durchführbarkeit der fs-Lentotomie gebracht hat. Die Ergebnisse schließen eine Schädigung von Linse und Netzhaut aus.

7 Diskussion und Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, das vielversprechende Potenzial einer fs-Laser-basierten ophthalmo-chirurgischen Behandlungsmethode der Altersweitsichtigkeit zu demonstrieren. In Hinblick auf einen späteren klinischen Einsatz konnte die fs-Lentotomie an Modellsubstanzen, *in vitro* Schweinelinsen sowie humanen Spenderlinsen, bis zum Einsatz am Tiermodell angewendet werden. Die *in vitro* Studien bezüglich des Erhöehens der Deformationsfähigkeit von presbyopen humanen Linsen sowie die *in vivo* durchgeführte Wundheilungsstudie am Tiermodell verliefen äußerst vielversprechend.

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchung bezüglich der Flexibilitätssteigerung mit dem bereits bestehenden 5-kHz-Lasersystem wurde die Anwendung der fs-Lentotomie erstmals erfolgreich an humanen Spenderlinsen demonstriert (siehe Kapitel 4). Dabei konnte eine Steigerung der Flexibilität der Linsen erzielt werden, wie sie bereits in einer Studie von Ripken an jungen *in vitro* Schweinelinsen gezeigt wurde [Rip07, Rip08b]. Während jedoch bei jungen transparenten Schweinelinsen eine homogene Gewebequalität vorliegt und die Mikroschnitte in gleicher Güte appliziert werden konnten [Rip07], ist das Erreichen einer gleichmäßig guten Schnittqualität bei den humanen Spenderlinsen eine Herausforderung. Als Folge der altersbedingten Inhomogenität des Gewebes sowie der Unterschiedlichkeit jeder einzelnen Spenderlinse, der biologischen Vielfalt, der *post mortem* Zeit und der Veränderung aufgrund des Transportes nach der Entnahme, liegt zum Teil selbst innerhalb einer Linse eine unterschiedliche Schwelle des LIOB vor. Dies erfordert die genaue Kenntnis der Schwelle zum LIOB für jede Linse und eine dynamische Anpassung der Pulsenergie während des Applizierens des Schnittes. Da keine nichtinvasive Echtzeit-Meßmethode zur Bestimmung der Schwellenergie bekannt ist und daher in dieser Arbeit noch keine dynamische Anpassung der Pulsenergie in die Operationsanlage integriert werden konnte, haben die Mikroschnitte in den humanen Spenderlinsen alle eine unterschiedliche Güte. Diese Beschränkung muss für einen Prototypen für eine spätere klinische Studie gelöst werden. Mögliche Konzepte hierfür könnten auf der Messung des beim LIOB entstehenden frequenzverdoppelten Lichtes (Erzeugung der zweiten Harmonischen (SHG)) oder der durch die Expansion des Plasmas auftretenden Drucktransienten basieren.

Einen weiteren Einfluss auf die erzielte Schnittgüte hat die Wechselwirkung der Laserpulse untereinander. Dass fs-Laserpulse beim Erzeugen von Schnittflächen miteinander wechselwirken, ist bekannt [Hei01, Rip07]. Im Bereich des reinen Oszillatorsystems wird der akkumulative Effekt der Niedrigenergiepulse (nJ) genutzt, um einen optischen Durchbruch zu erzeugen [Kön02, Vog05]. Im Bereich der Verstärker-Lasersysteme, bei denen durch einen einzelnen Puls im μJ Bereich ein LIOB erzeugt wird, ist die Wechselwirkung der Pulse untereinander störend. In der Modellsubstanz PMMA kann-

te gezeigt werden, dass die Durchbruchsschwelle auch im Bereich von einigen kHz bereits durch mehrfache Bestrahlung herabgesetzt wird (siehe Abschnitt 2.3.1). Dies belegt zudem eine Studie von Ripken [Rip07]. Je höher die Repetitionsrate, desto stärker wird die Durchbruchsschwelle herabgesenkt. Ein ähnliches Verhalten konnte bei der Fabrikation von Wellenleitern festgestellt werden [Scf03, Eat05]. Zudem zeigte sich, dass zwischen einzelnen Pulsfolgen durchaus eine gewisse Unterbrechung der Laserbestrahlung auftreten darf und trotzdem noch ein LIOB erzeugt werden kann. Je höher die Pulsenergie ist, desto länger darf die Unterbrechung andauern. Dieses Verhalten tritt auch in den Versuchen zur Schnittoptimierung in HEMA auf (siehe Abschnitt 5.3.2). Wenn der räumliche Pulsabstand unter der Fokusgröße gewählt wird, verändert sich die Schnittqualität nachhaltig zu einer unregelmäßigen und zickzackförmigen Schnittfläche anstatt der eines ebenen Schnittes. Die nachfolgenden Pulse eines spiralförmigen Schnitts treffen nach einem Kreisumlauf des Scanners auf Material, in welchem vor einem Zeitraum von mehreren 10 ms bei 100 kHz Repetitionsrate bereits ein optischer Durchbruch erzeugt wurde. Die vorliegenden Materialveränderungen beeinflussen den nachfolgenden Puls nachhaltig. Die Schnittfläche verliert ihre Präzision und wird unregelmäßig. Diese bisher noch nicht vollständig erklärable Wechselwirkung der Laserpulse in der Anwendung der fs-Lentotomie wird bei der richtigen Wahl der Kombination aus Pulsenergie und räumlichem Pulsabstand vermieden. Mit den hier vorgestellten Untersuchungen ist es somit möglich, Linsengewebe mit 100 kHz Pulswiederholfrequenz zu bearbeiten und dabei einen sehr präzisen Schnitt zu generieren.

Ein Vergleich des erzielten Flexibilitätsgewinns zwischen den humanen Spenderlinsen und den in der Studie von Ripken verwendeten Schweinelinsen zeigt, dass die Flexibilitätssteigerung, die mittels des Fisher-Spinning-Tests bestimmt wurde, mit 16 % etwas geringer ist als die 20 %ige Steigerung der Studie von Ripken [Rip07]. Hierfür gibt es zwei Gründe. Erstens sind die jungen Schweinelinsen grundsätzlich kein geeignetes Modell um Akkommodation zu beschreiben, da sie vollständig flexibel und zudem von Natur aus auch nicht auf eine Akkommodation ausgelegt sind; somit weisen die jungen Schweinelinsen im Vergleich zur Humanlinse generell ein unterschiedliches Verhalten während des Fisher-Spinning-Tests auf. Zweitens ist durch die Unregelmäßigkeit der Schnittstruktur in den Humanlinsen das Potenzial der möglichen Verformung nicht ausgeschöpft. Wären in allen Linsen die Schnittstrukturen komplett und von gleicher Güte, könnte der Effekt die Deformationsmöglichkeit der presbyopen Linsen zu erhöhen, durchaus stärker ausfallen. Die Tatsache, dass bei einigen humanen Linsen die Flexibilität verdoppelt werden konnte, lässt diesen Schluss zu. Dies wurde bisher nicht an Schweinelinsen demonstriert [Rip07]. Auch die direkte anteriore-posteriore Dickenzunahme von etwa 100 μm bei gleichzeitiger Abnahme des äquatorialen Durchmessers tritt nur bei den Humanlinsen auf. Bedingt durch die Mikroschnitte im Linsengewebe ist es der Linsenkapsel möglich, die presbyope Linse in eine stärkere sphärische Form zu bringen als vor der fs-Lentotomie. Die Linse kann somit einen stärker nah-akkommodierten Zustand einnehmen als vor der Behandlung, und somit besitzt sie wieder eine erhöhte Akkommodationsfähigkeit. Die Schweinelinsen sind hingegen sehr flexibel und erreichen schon beim Lösen des Zuges der Zonulafasern ihre maximal akkommodierte Form, so dass das Einbringen der Schnitte diese nicht mehr erhöhen kann.

Ob der Effekt der erhöhten Linsendicke nachhaltig ist und noch Stunden später anhält, kann aufgrund des anhaltenden Zerfalls des Gewebes nicht gemessen werden. Bei andauernder Lagerung der Linsen in Flüssigkeit wird das Volumen und die Geometrie durch die weitere Wasseraufnahme stark verändert [Aug05, Aug06] (siehe auch Abschnitt 4.1.4) und lässt eine Unterscheidung, ob die Veränderung durch die fs-Lentotomie oder durch die Wasseraufnahme erzeugt wurde, nicht mehr zu. Die Wasseraufnahme beeinflusst bereits das initiale Linsenvolumen, da die verwendeten Spenderlinsen erst nach etwa drei Tagen *post mortem* zur Verfügung stehen. Die ermittelten Messgrößen von anteriorer-posteriorer Linsendicke, äquatorialem Durchmesser und der Krümmungsradien sind durch die Wasseraufnahme verändert im Vergleich zu *in vivo* Linsen [Gla99a, Man04, Dub05, Rsl06, Ros06]. Daher sind die absolut gemessenen Größen innerhalb dieser Studie alleinstehend nicht aussagekräftig. Da aber die Messungen innerhalb von etwa 12 Minuten durchgeführt wurden, sind die Messgrößen, die vor und nach der fs-Lentotomie ermittelt wurden, zu gleichen Teilen von der Wasseraufnahme beeinflusst. Somit kann diese bei einem Vergleich der Messgrößen vernachlässigt und die Änderung der Messgröße aufgrund der fs-Lentotomie bestimmt werden. Eine unbeeinflusste Messung der zusätzlichen Geometrieänderung durch die fs-Lentotomie ist nur innerhalb einer *in vivo* Untersuchung an einem Tiermodell, das die Fähigkeit zur Akkommodation besitzt, oder am Menschen möglich.

Die Wasseraufnahme beeinflusst auch die Messung der Krümmungsradien und somit die Berechnung der Brechkraft und der Akkommodationsamplitude in dieser Arbeit. Auch hier gilt, dass die absoluten Größen nicht die natürliche Brechkraft oder Akkommodationsamplitude widerspiegeln; die Differenz der Größe vor und nach der Behandlung zeigt jedoch erstmalig das Potenzial der fs-Lentotomie. Der mittlere Anstieg der Akkommodationsamplitude von 3,6 dpt überschätzt sicherlich den wirklichen Erfolg der fs-Lentotomie, da die erzielte mittlere Akkommodationsamplitude, die durch den Fisher-Spinning-Test an *ex vivo* Linsen erreicht wird, gegenüber *in vivo* Messungen ebenfalls erhöht ist [Dua22, Dub05]. Jedoch ist eine deutliche Steigerung durch die fs-Lentotomie erzielt worden. Dies lässt den Schluss zu, dass die Mikroschnitte innerhalb der Linse das Potenzial besitzen, den Flexibilitätsverlust der presbyopen Linsen zu verringern und somit die Akkommodationsfähigkeit wieder zu steigern.

Die FEM-Simulation (siehe Abschnitt 4.2) unterstützt die experimentell gefundene Steigerung der Deformationsfähigkeit der Linsen während der Akkommodation. Das native Modell reproduziert den natürlichen Akkommodationsvorgang vergleichbar gut zu Modellen in anderen Publikationen [Bur02, Her06]. Jedoch muss beachtet werden, dass die Aussagekraft der Simulation von der Bestimmtheit der verwendeten Materialkonstanten sowie des geometrischen Modells abhängt. Da für eine 29-jährige Linse die genauesten Daten für die Geometrie der Linse sowie der Materialkonstanten bekannt sind, wurde das Modell darauf basierend aufgebaut. Die FEM-Simulation entspricht keiner presbyopen Linse, jedoch ist schon mit dem Erreichen des 30. Lebensjahres bereits ein Verlust von etwa einem Drittel der ursprünglichen Akkommodationsamplitude eingetreten [Dua22], so dass ein Potenzial zur Wiederherstellung durchaus vorhanden ist. Das Einbringen der unterschiedlichen Schnittgeometrien in das Linsenmodell zeigte, dass eine erhöhte Akkommodationsamplitude von bis zu 9,0 % gegenüber dem Modell ohne applizierte Schnittgeometrie erreicht werden kann. Die

FEM-Methode ermöglicht es, unabhängig von der biologischen Varianz jeder Linse und ohne sehr großen statistischen Aufwand, die Effektivität der Anordnung der Mikroschnitte auf eine erhöhte Akkommodation hin zu testen. Im weiteren Verlauf der Entwicklung der fs-Lentotomie wird die FEM-Simulation noch eine entscheidende Aufgabe in der Erprobung von weiteren 3D-Schnittstrukturen darstellen. Insbesondere die Optimierung des letztendlich verwendeten Schnittmusters kann mit der FEM-Methode eruiert werden.

An dieser Stelle sei noch einmal drauf hingewiesen, dass sowohl beim Fisher-Spinning-Test als auch beim vorliegenden FEM-Modell die simulierte Akkommodation (Zentrifugalkraft oder Versatz der Zonulafaseransatzpunkte nach außen) als Prozess von Nah- zur Fernsicht betrachtet wird. Erwünscht für die Behandlung der Presbyopie ist jedoch der inverse Prozess. Die presbyope Linse soll sich besser vom fern-akkommodierten in den nah-akkommodierten Zustand verformen, wenn durch die Kontraktion des Ziliarmuskels die daraus resultierende Entspannung der Zonulafasern eintritt und die Rückstellkraft der Linsenkapsel auf das Linsengewebe wirkt. Diese inverse Simulation ist jedoch sowohl im Experiment als auch mit der FEM-Methode sehr schwierig zu realisieren. Durch die Lösung der Linse aus dem Zonulafasergeflecht befindet sie sich beständig im nah-akkommodierten Zustand. Einzig ein Erhalten des fragilen Zonulaapparates und ein Einspannen in eine komplizierte, filigrane feinmechanische Zugvorrichtung kann die gewünschte Akkommodationsrichtung ermöglichen [Ehr04, Man07, Ehr08]. Aus diesem Grund wird parallel zu dieser Arbeit am Laser Zentrum Hannover e.V. an der aufwendigen Entwicklung eines komplexen Zugapparates des sogenannten *Linsen-Stretchers* gearbeitet. Nach der Fertigstellung wird es bei *ex vivo* Linsen möglich sein, eine dynamische Akkommodation in beide Richtungen zu simulieren. Auch mit der FEM-Methode ist die Simulation der Akkommodation von Fern- auf Nah-Sicht nicht ohne weiteres möglich, da es in der Literatur keine Angabe über die Vorspannung der Zonulafasern und wenig über die vektorielle Rückstellkraft der Linsenkapsel gibt. Die Ungenauigkeit einer solchen Simulation wäre inakzeptabel und die Bestimmung dieser essenziellen Parameter würde eigenständige Arbeiten füllen.

In Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit der fs-Lentotomie, verbunden mit der vielversprechenden experimentell nachgewiesenen Flexibilitätssteigerung der humanen Linsen, wurde eine mobile, kompakte Operationsanlage mit 100 kHz Pulswiederholrate entwickelt (siehe Kapitel 5). Dabei wurde erstmalig eine ophthalmologische fs-Laserapplikation mit einer OCT-Bildgebung kombiniert, um eine Tiefenkontrolle der applizierten Mikroschnitte zu ermöglichen. Diese neuartige Kombination von fs-Laserpulsquelle und OCT-Bildgebung erfüllt die vorher definierten Voraussetzungen einer Operationsanlage für einen Einsatz in einer vorklinischen *in vivo* Studie am Tiermodell. So ist sie durch die Wahl des kompakten FCPA μ JEWEL D-400 Lasersystems ohne weiteres außerhalb eines Laserlabors in nicht klimatisch kontrollierter Umgebung einsetzbar. Der entwickelte Laser-Applikator ermöglicht es, dreidimensionale Schnittstrukturen in einer für den Patienten vertretbaren Dauer von etwa 25 s in die Linse zu applizieren. Die integrierte OCT-Bildgebung stellt dabei sicher, dass die Lage des Auges bzw. der Linse vor Beginn der Operation korrekt ist und keine Gefahr besteht, durch das Applizieren der Laserpulse beispielsweise die Linsenkapsel zu beschädigen. Der Aufbau des Laserapplikators aus Standardkomponenten limitierte die Integration der OCT-Bildgebung

insofern, dass die Strahlengänge der OCT und des Lasers nicht vollständig überlagert werden konnten. Dies schließt bisher eine Echtzeit-Bildgebung durch die OCT während des Laserprozesses aus, da zwischen der Anwendung der Laserapplikation und der OCT-Bildgebung durch das Einbringen eines Spiegels in den Strahlengang gewählt werden muss. Eine eigenständige Entwicklung des Scanokopfes und der OCT-Einheit würde diese kombinieren und die Einkopplung so gestalten, dass beide Anwendungen parallel betrieben werden können. Bei der Verwendung der Operationsanlage innerhalb der Tierstudie zeigte sich, dass zukünftig eine zusätzliche Bildgebung wünschenswert wäre, die es ermöglicht, während des Fixationsvorgangs der Saugmaske die Lage des Auges zu kontrollieren. Besonders am Tiermodell, bei dem keine Ruhigstellung des Auges auf einen Fixationspunkt während der Fixierung erfolgen kann und reflexartige Bewegungen des Tierauges auftreten können, würde sich die Positionierung des Auges unterhalb der Saugmaske verbessern.

Die kontrollierte Ansteuerung der 3D-Ablenkeinheit des Laserapplikators ist im Rahmen der elektronischen Komponenten ausgereizt worden. Die Steuerkarte, die die Servotreiber der Galvanometerspiegel ansteuert, verarbeitet die vorgegebenen Bewegungskordinaten mit einer Taktfrequenz von 100 kHz und bietet keine Abfrage der Ist-Position der Scannerspiegel. Die Laserpulse des 100 kHz Lasersystems können somit nur indirekt mit der Scanbewegung synchronisiert werden. Zudem ist es bei Pulswiederholffrequenzen von mehreren 10 kHz nicht mehr möglich, exakte Koordinaten mit dem Galvanometerscanner anzufahren, um dort einen Puls zu applizieren. Die Pulsapplikation muss in einer gleichförmigen Bewegung der Spiegel erfolgen, da die Beschleunigung aus der Ruhelage der Galvanometerspiegel nicht ausreichend hoch ist. Die Programmierung der Ansteuerung stellte sich unter diesen Voraussetzungen als äußerst komplex heraus, weil die genaue Scanbewegung mit dem Dazuschalten der Laserstrahlung bei Erreichen der gleichförmigen Bewegung experimentell verifiziert werden musste und nicht über die Ist-Position und die Geschwindigkeit der Spiegel ausgelesen werden konnte. Eine Variation des Schnittmusters ist so nur unter großem zeitlichen Aufwand möglich, da die Ansteuerungsverzögerungen für jeden Spiegel jeweils neu experimentell bestimmt und gesetzt werden müssen. Ein Galvanometerscanner, dessen Ist-Position und Geschwindigkeit durch die Software auslesbar ist, würde die Ansteuerung der 3D-Ablenkeinheit stark vereinfachen und muss in einem zukünftigen Prototypen vorhanden sein.

Diese eingeschränkte Möglichkeit limitiert auch die Abfolge des Scanalgorithmus'. So kann das bewährte Verfahren des doppelten Abrasterns der Scanstruktur mit doppeltem Spotabstand [Hei01, Rip07] nicht verwendet werden, weil die genaue Ansteuerung einzelner Positionen nicht mehr möglich ist. Das hat zur Folge, dass benachbarte Pulse auch im direkten Anschluss hintereinander appliziert werden und sich somit untereinander beeinflussen können. Dies führt, wie in dieser Arbeit gezeigt, zu einem äußerst schmalen Prozessfenster, da sehr nah an der Schwelle zum LIOB gearbeitet werden muss, um eine Wechselwirkung der Pulse untereinander zu unterdrücken. Wird eine zu hohe Pulsenergie und der räumliche Pulsabstand zu gering gewählt, können sich die verbleibenden Gasblasen verbinden und verhältnismäßig große Blasen bilden, die eine gleichförmige präzise Schnittfläche verhindern. Andererseits darf die Pulsenergie auch nicht zu gering gewählt werden, da dann zwar eine optisch feststellbare Veränderung (Brechungsindexänderung) des Linsengewebes, jedoch keine

Gewebetrennung auftritt. Dieser Umstand konnte sehr deutlich über die Analyse der Schnittflächen mit einem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop gezeigt werden, lässt sich jedoch auch experimentell über eine erhöhte Flexibilität nachweisen. Die detaillierte Darstellung der Mikroschnitte mit dem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop bietet sich als vielversprechendes Analysegerät für die Applikation der Schnitte an. Wäre es möglich, den bisher für die Darstellung der Hornhaut optimierten Scanbereich zukünftig für die Linse anzupassen, stellt das konfokale Laser-Scanning-Verfahren eine zusätzliche Option oder gar einen Ersatz für die OCT-Bildgebung in der Operationsanlage dar. Sollte die konfokale Technik die OCT ersetzen, muss jedoch auch sichergestellt werden, dass neben der Detaildarstellung der einzelnen Fasern auch eine einfache Übersichtsdarstellung der Vorderkammer zur Kontrolle der Lage der Linse gewährleistet ist.

Die erstmals am Kaninchenmodell durchgeführte Wundheilungsverlaufsstudie (siehe Kapitel 6) zeigte, dass präzise fs-Lentotomie-Schnitte in die Linse eingebracht werden konnten. Besonderes Augenmerk der Studie war die Entwicklung einer Katarakt nach dem Applizieren der Mikroschnitte. Das Linsengewebe ist sehr empfindlich gegenüber Störungen von außen; so reicht eine kleine Verletzung des Kapselsacks aus, um eine Eintrübung der Linse in dieser Region zu verursachen [Brw96]. Werden durch die Mikroschnitte viele Fasern im Inneren der Linse getrennt, liegt die Annahme nahe, dass auch durch diese Verletzungen eine Katarakt ausgelöst wird. Die bis zu 6-monatigen Nachuntersuchungen der Kaninchen zeigten jedoch sowohl in der Untersuchung mit einer Scheimpflugkamera als auch bei der histopathologischen Untersuchung keine Hinweise auf eine Entstehung einer Katarakt. Das Kaninchenauge bzw. die Linse ist ein akzeptiertes Modell für die Entwicklung von Katarakten [Pri64, Hoc92]. Eine 100 %ige Sicherheit bezüglich des Übertragens auf den Menschen gibt es allerdings nicht. Die zusätzliche Untersuchung der Netzhautsicherheit bei der fs-Lentotomie am Kaninchen zeigte keinerlei Anzeichen einer Strahlungsschädigung des Augenhintergrundes. Für das menschliche Auge sinkt die potentielle Gefahr einer thermischen Netzhautschädigung nochmals um etwa einen Faktor 4 aufgrund des größeren Durchmessers des Bulbus und den somit geringeren Intensitäten am Augenhintergrund.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Dissertation die Machbarkeit des Verfahrens der fs-Lentotomie *in vitro*, *in vivo* und am FEM-Modell gezeigt werden. Durch die Laserschnitte gewinnt das Gewebe von humanen presbyopen Linsen wieder an Flexibilität und eine dynamische Akkommodation erscheint wieder möglich. Zudem treten entgegen aller Prognosen durch die Laserschnitte innerhalb von 6 Monaten keine krankhaften Veränderungen oder Schädigungen in Linse und Netzhaut auf. Grundsätzlich stützt sich der Therapieansatz jedoch darauf, dass der Akkommodationsapparat, wie der Ziliarmuskel, die Zonulafasern und die Linsenkapsel ausreichend lange aktiv und elastisch verbleiben, um die Kontraktion der Linse zu bewirken. Wie in Kapitel 3 ausführlich diskutiert, ist die Entwicklung der Presbyopie und insbesondere die Interaktion der altersbedingten Veränderungen des Akkommodationsapparates noch nicht vollständig geklärt. So gibt es durchaus Arbeiten, die den Erhalt der Ziliarmuskelkraft und den Elastizitätserhalt der Zonulafaser und des Kapselsacks zum Teil anzweifeln oder ihm widersprechen. Letztendlich kann nur eine *in vivo* Anwendung der fs-Lentotomie an presbyopen humanen Linsen zeigen, ob das Verfahren die Akkommodationsamplitude

wieder herstellen kann. Sollte keine erhöhte Akkommodation in zukünftigen *in vivo* Untersuchungen und klinischen Studien auftreten, hat die Anwendung der fs-Lentotomie gezeigt, dass nicht allein die Sklerosierung der Linse für den Verlust der Akkommodation verantwortlich ist und trägt somit einen weiteren Sachverhalt zur Beschreibung der Presbyopieentwicklung bei. Ausgehend davon müssten in diesem Fall auch die anderen Behandlungsansätze, die einen Erhalt der Funktionalität des Akkommodationsapparates voraussetzen, wie die akkommodative IOL und der Phakoersatz, überdacht werden.

Mit Blick auf den von der Presbyopie betroffenen Bevölkerungsanteil von über 80 % der über 50-Jährigen, verspricht das fs-Lentotomie Verfahren zur Wiederherstellung der dynamischen Akkommodation ein hohes Anwendungspotential. Die durchgeführten Untersuchungen konnten zeigen, dass die neu entwickelte 100 kHz Laserapplikationseinheit zur Altersweitsichtigkeitsbehandlung ein schonendes, schnelles und präzises Werkzeug darstellt. Die Kopplung von OCT-Bildgebung und fs-Laser ermöglicht dabei erstmals eine kontrollierte Schnittführung („Sehendes Skalpell“) in einer ophthalmologischen Anwendung. Die instantane Dickenzunahme der Linsen nach der fs-Lentotomie in einen stärker nah-akkommodierten Zustand aufgrund der erhöhten Flexibilität und das Ausbleiben einer Kataraktentwicklung entgegen aller Vorhersagen bestätigen den Erfolg des fs-Lentotomie-Konzepts zur Behandlung der Altersweitsichtigkeit. Insbesondere wurden hier die Grundlagen für einen erfolgreichen medizinischen Einsatz gelegt, so dass eine zukünftige klinische Anwendung der fs-Lentotomie möglich ist.

Literaturverzeichnis

- [Acu08] ACUFOCUS, AcuFocus ACI 7000, URL: <http://www.acufocus.com> [31.07.08], 2008.
- [Adv08] ADVANCED MEDICAL OPTICS, INC, IntraLase™FS Laser, URL: <http://www.amo-inc.com> [16.08.08], 2008.
- [AIG01] AL-GHOUL KJ, NORDGREN RK, KUSZAK AJ, FREEL CD, COSTELLO MJ, KUSZAK JR, Structural evidence of human nuclear fiber compaction as a function of ageing and cataractogenesis, *Exp Eye Res*, **72** (3): 199–214, 2001.
- [Amp08] AMPLITUDE SYSTEMES, s-Pulse, URL: <http://www.amplitude-systemes.com> [16.08.08], 2008.
- [Ans07] ANSI Z 136.1, Safe Use of Lasers, 2007.
- [Arn05] ARNOLD C, HEISTERKAMP A, ERTMER W, LUBATSCHOWSKI H, Streak formation as side effect of optical breakdown during processing the bulk of transparent Kerr media with ultra-short laser pulses, *Appl phys, B Lasers o*, **80** (2): 247–253, 2005.
- [Arn07] ARNOLD CL, HEISTERKAMP A, ERTMER W, LUBATSCHOWSKI H, Computational model for nonlinear plasma formation in high NA micromachining of transparent materials and biological cells, *Opt Express*, **15** (16): 10.303–10.317, 2007.
- [Aro80] ARON-ROSA D, ARON JJ, GRIESEMANN M, THYZEL R, Use of the neodymium-YAG laser to open the posterior capsule after lens implant surgery: a preliminary report, *J Am Intraocul Implant Soc*, **6** (4): 352–354, 1980.
- [Atc95] ATCHISON DA, Accommodation and presbyopia, *Ophthalmic Physiol Opt*, **15** (4): 255–272, 1995.
- [Atc00] ATCHISON D, SMITH G, *Optics of the Human Eye*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000.
- [Auf01] AUFFARTH GU, DICK HB, Multifokale Intraokularlinsen: Eine Übersicht, *Ophthalmologie*, **98** (2): 127–137, 2001.
- [Aug05] AUGUSTEYN RC, CAKE MA, Post-mortem water uptake by sheep lenses left in situ, *Mol Vis*, **11**: 749–751, 2005.
- [Aug06] AUGUSTEYN RC, ROSEN AM, BORJA D, ZIEBARTH NM, PAREL JM, Biometry of primate lenses during immersion in preservation media, *Mol Vis*, **12**: 740–747, 2006.

- [Aug08a] AUGUSTEYN RC, Growth of the lens: in vitro observations, *Clin Exp Optom*, **91** (3): 226–239, 2008.
- [Aug08b] AUGUSTEYN RC, JONES CE, POPE JM, Age-related development of a refractive index plateau in the human lens: evidence for a distinct nucleus, *Clin Exp Optom*, **91** (3): 296–301, 2008.
- [Aza03] AZAR D, M CHANG, KLOEK C, ZAFAR S, SIPPEL K, JAIN S, Monovision Refractive Surgery for Presbyopia, in: TSUBOTA K, WACHLER BB, AZAR D, KOCH D (Hg.), *Hyperopia and Presbyopia*, Marcel Dekker Inc., New York, Seiten 189–208, 2003.
- [Bai04a] BAĪKOFF G, Surgical treatment of presbyopia: scleral, corneal, and lenticular, *Curr Opin Ophthalmol*, **15** (4): 365–369, 2004.
- [Bai04b] BAĪKOFF G, LUTUN E, FERRAZ C, WEI J, Static and dynamic analysis of the anterior segment with optical coherence tomography, *J Cataract Refract Surg*, **30** (9): 1843–1850, 2004.
- [Bai04c] BAĪKOFF G, MATACH G, FONTAINE A, FERRAZ C, SPERA C, Correction of presbyopia with refractive multifocal phakic intraocular lenses, *J Cataract Refract Surg*, **30** (7): 1454–1460, 2004.
- [Bac00] BACSKULIN A, MARTIN H, KUNDT G, TERWEE T, GUTHOFF R, Analysis of the dynamics of the ciliary muscle during accommodation, *Ophthalmologe*, **97** (12): 855–859, 2000.
- [Bau08] BAUMGART J, BINTIG W, NGEZAHAYO A, WILLENBROCK S, ESCOBAR HM, ERTMER W, LUBATSCHOWSKI H, HEISTERKAMP A, Quantified femtosecond laser based optoperforation of living GFSHR-17 and MTH53 a cells, *Opt Express*, **16** (5): 3021–3031, 2008.
- [Ben05] BEN-NUN J, ALIÓ JL, Feasibility and development of a high-power real accommodating intraocular lens, *J Cataract Refract Surg*, **31** (9): 1802–1808, 2005.
- [Ben06] BEN-NUN J, The NuLens accommodating intraocular lens, *Ophthalmol Clin North Am*, **19** (1): 129–134, 2006.
- [Bez08] BENOZZI JL, Ophthalmic compositions of parasymphathetic stimulants and anti-inflammatories for the use in the treatment of presbyopia, Patent: PCT/IB2007/003780, 2008.
- [Bek99] BERKE A, *Biologie des Auges*, Wissenschaftliche Vereinigung für Augenoptik und Optometrie e.V., 1999.
- [Ber06] BERNAL A, PAREL JM, MANNS F, Evidence for posterior zonular fiber attachment on the anterior hyaloid membrane, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **47** (11): 4708–4713, 2006.

- [Bin06] BINDER PS, One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps, *J Cataract Refract Surg*, **32** (6): 962–969, 2006.
- [BiM03] BISSEN-MIYAJIMA H, Multifocal IOLs for Presbyopia, in: TSUBOTA K, WACHLER BB, AZAR D, KOCH D (Hg.), *Hyperopia and Presbyopia*, Marcel Dekker Inc., New York, Seiten 237–248, 2003.
- [Bis07] BISHOFF M, MÜHLHOFF D, Vorrichtung und Verfahren zur Materialbearbeitung mittels Laserstrahlung, Patent: DE 10 2005 049 281 A1, Anmelder: Carl Zeiss Meditec AG, 2007.
- [Bor70] BORN M, WOLF E, *Principles of Optics*, Pergamon Press, Oxford, 1970.
- [Bou86] BOULNOIS JL, Photophysical processes in recent medical laser developments: a review, *Lasers Med Sci*, **1** (1): 47–66, 1986.
- [Brü86] BRÜCKNER R, BATSCHELET E, HUGENSCHMIDT F, The Basel longitudinal study on aging (1955-1978). Ophthalmogerontological research results, *Doc Ophthalmol*, **64** (3): 235–310, 1986.
- [Bre95] BRENNEN C, *Cavitation and Bubble dynamics*, Oxford University Press, New York, 1995.
- [Bro73] BROWN N, The change in shape and internal form of the lens of the eye on accommodation, *Exp Eye Res*, **15** (4): 441–459, 1973.
- [Bru88] BRUCK HC, *Histologische Technik*, Georg Thieme Verlag, 6. Auflage, 1988.
- [Brw96] BROWN NP, BRON AJ, *Lens Disorders*, Butterworth-Heinemann Ltd., 1996.
- [Bun08] BUNDEZENTRALE FÜR POLITISCHE BILDUNG, Entwicklung der Lebenserwartung, URL: <http://www.bpb.de/wissen/YDGMRC> [18.08.08], 2008.
- [Bur99] BURD HJ, JUDGE SJ, FLAVELL MJ, Mechanics of accommodation of the human eye, *Vision Res*, **39** (9): 1591–1595, 1999.
- [Bur02] BURD HJ, JUDGE SJ, CROSS JA, Numerical modelling of the accommodating lens, *Vision Res*, **42** (18): 2235–2251, 2002.
- [Cam54] CAMPBELL FW, The minimum quantity of light required to elicit the accommodation reflex in man, *J Physiol*, **123** (2): 357–366, 1954.
- [Cha03] CHAN J, HUSER T, RISBUD S, KROL D, Modification of the fused silica glass network associated with waveguide fabrication using femtosecond laser pulses, *Appl phys A mater sci process*, **76** (3): 367–372, 2003.
- [Chr08] CHARMAN WN, The eye in focus: accommodation and presbyopia, *Clin Exp Optom*, **91** (3): 207–225, 2008.
- [Col86] COLEMAN D, On the hydraulic suspension theory of accommodation, *Trans Am Ophthalmol Soc*, **84**: 846–868, 1986.

- [Cro98] CROFT MA, KAUFMAN PL, CRAWFORD KS, NEIDER MW, GLASSER A, BITO LZ, Accommodation dynamics in aging rhesus monkeys, *Am J Physiol*, **275** (6): R1885–R1897, 1998.
- [Cro06a] CROFT MA, GLASSER A, HEATLEY G, McDONALD J, EBBERT T, DAHL DB, NADKARNI NV, KAUFMAN PL, Accommodative ciliary body and lens function in rhesus monkeys, I: normal lens, zonule and ciliary process configuration in the iridectomized eye, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **47** (3): 1076–1086, 2006.
- [Cro06b] CROFT MA, GLASSER A, HEATLEY G, McDONALD J, EBBERT T, NADKARNI NV, KAUFMAN PL, The zonula, lens, and circumlental space in the normal iridectomized rhesus monkey eye, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **47** (3): 1087–1095, 2006.
- [Crs00] CROSS W, ZDENEK G, Surgical reversal of presbyopia, in: AGARWAL S (Hg.), *Refractive Surgery*, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, Seiten 592–608, 2000.
- [Czy95] CZYGAN G, *In-vitro-mechanisches Verhalten menschlicher Augenlinsenkerne*, Band 17, VDI-Verlag, Düsseldorf, 1995.
- [Dav96] DAVIS KM, MIURA K, SUGIMOTO N, HIRAO K, Writing waveguides in glass with a femtosecond laser, *Opt Lett*, **21** (21): 1729–1731, 1996.
- [Dax92] DAXECKER F, Christopher Schreiner's eye studies, *Doc Ophthalmol*, **81** (1): 27–35, 1992.
- [Deg01] DEGER Y, *Die Methode der finiten Elemente: Grundlagen und Einsatz in der Praxis*, expert-Verlag, Renningen-Malmsheim, 2001.
- [Die06] DIELS JC, RUDOLPH W, *Ultrashort Laser Pulse Phenomena*, Academic Press, Amsterdam, 2006.
- [Din07] DIN EN 60825-1, Sicherheit von Lasereinrichtungen - Teil 1: Klassifizierung von Anlagen und Anforderungen, 2007.
- [Dre97] DREXLER W, BAUMGARTNER A, FINDL O, HITZENBERGER CK, FERCHER AF, Biometric investigation of changes in the anterior eye segment during accommodation, *Vision Res*, **37** (19): 2789–2800, 1997.
- [Dre01] DREXLER W, MORGNER U, GHANTA RK, KÄRTNER FX, AND JAMES G FUJIMOTO JSS, Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography, *Nature Medicine*, **7**: 502–507, 2001.
- [Du94] DU D, LIU X, KORN G, SQUIER J, MOUROU G, Laser-induced breakdown by impact ionization in SiO₂ with pulse widths from 7 ns to 150 fs, *Appl phys lett*, **64** (23): 3071–3073, 1994.
- [Dua22] DUANE A, Studies in monocular and binocular accommodation, with their clinical application, *Trans Am Ophthalmol Soc*, **20**: 132–157, 1922.

- [Dub01] DUBBELMAN M, VAN DER HEIJDE GL, The shape of the aging human lens: curvature, equivalent refractive index and the lens paradox, *Vision Res*, **41** (14): 1867–1877, 2001.
- [Dub03] DUBBELMAN M, VAN DER HEIJDE GL, WEEBER HA, VRENSSEN GFJM, Changes in the internal structure of the human crystalline lens with age and accommodation, *Vision Res*, **43** (22): 2363–2375, 2003.
- [Dub05] DUBBELMAN M, VAN DER HEIJDE GL, WEEBER HA, Change in shape of the aging human crystalline lens with accommodation, *Vision Res*, **45** (1): 117–132, 2005.
- [Du195] DULING I, *Compact sources of ultrashort pulses*, Cambridge University Press, 1995.
- [Eat05] EATON S, ZHANG H, HERMAN P, YOSHINO F, SHAH L, BOVATSEK J, ARAI A, Heat accumulation effects in femtosecond laser-written waveguides with variable repetition rate, *Opt Express*, **13** (12): 4708–4716, 2005.
- [Ehr04] EHRMANN K, HO A, PAREL JM, Ex vivo accommodation simulator II: concept and preliminary results, in: MANN S, SODERBERG PG, HO A (Hg.), *Ophthalmic Technologies XIV*, SPIE, Band 5314, Seiten 48–58, 2004.
- [Ehr08] EHRMANN K, HO A, PAREL JM, Biomechanical analysis of the accommodative apparatus in primates, *Clin Exp Optom*, **91** (3): 302–312, 2008.
- [Eic91] EICHLER J, SEILER T, *Lasertechnik in der Medizin*, Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- [Fan02a] FAN CH, SUN J, LONGTIN JP, Breakdown threshold and localized electron density in water induced by ultrashort laser pulses, *J appl phys*, **91** (4): 2530–2536, 2002.
- [Fan02b] FAN CH, SUN J, LONGTIN JP, Plasma Absorption of Femtosecond Laser Pulses in Dielectrics, *J heat transfer*, **124** (2): 275–283, 2002.
- [Far79] FARNSWORTH P, SHYNE S, Anterior zonular shift with age, *Exp Eye Res*, **28** (3): 291–299, 1979.
- [Fid07] FINDL O, LEYDOLT C, Meta-analysis of accommodating intraocular lenses, *J Cataract Refract Surg*, **33** (3): 522–527, 2007.
- [Fin25] FINCHAM E, The changes in the form of the crystalline lens in accommodation, *Transactions of the Optical Society*, **26** (5): 239–269, 1925.
- [Fin37] FINCHAM E, The mechanism of accommodation, *Br J Ophthalmol*, **8**: 7–80, 1937.
- [Fis69a] FISHER RF, Elastic constants of the human lens capsule, *J Physiol*, **201** (1): 1–19, 1969.
- [Fis69b] FISHER RF, The significance of the shape of the lens and capsular energy changes in accommodation, *J Physiol*, **201** (1): 21–47, 1969.
- [Fis71] FISHER RF, The elastic constants of the human lens, *J Physiol*, **212** (1): 147–180, 1971.

- [Fis72] FISHER RF, PETTET BE, The postnatal growth of the capsule of the human crystalline lens, *J Anat*, **112** (Pt 2): 207–214, 1972.
- [Fis77] FISHER RF, The force of contraction of the human ciliary muscle during accommodation, *J Physiol*, **270** (1): 51–74, 1977.
- [Fis83] FISHER RF, Is the vitreous necessary for accommodation in man?, *Br J Ophthalmol*, **67** (3): 206, 1983.
- [Fis86] FISHER RF, The ciliary body in accommodation, *Trans Ophthalmol Soc UK*, **105** ((Pt 2)): 208–219, 1986.
- [Fis88] FISHER RF, The mechanics of accommodation in relation to presbyopia, *Eye*, **2** ((Pt 6)): 646–649, 1988.
- [Fre85] FREYLER H, *Augenheilkunde für Studium, Praktikum und Praxis*, Springer-Verlag, Wien, 1985, 2. Auflage.
- [Gar97a] GARNER LF, SMITH G, Changes in equivalent and gradient refractive index of the crystalline lens with accommodation, *Optom Vis Sci*, **74** (2): 114–119, 1997.
- [Gar97b] GARNER LF, YAP MK, Changes in ocular dimensions and refraction with accommodation, *Ophthalmic Physiol Opt*, **17** (1): 12–17, 1997.
- [Gat06] GATTASS RR, CERAMI LR, MAZUR E, Micromachining of bulk glass with bursts of femtosecond laser pulses at variable repetition rates, *Opt Express*, **14** (12): 5279–5284, 2006.
- [Gel99] GELATT KN (Hg.), *Veterinary Ophthalmology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3. Auflage, 1999.
- [Gem89] VAN GEMERT M, WELCH A, Time constants in thermal laser medicine, *Laser Surg Med*, **9** (4): 405–421, 1989.
- [Ger07] GERTEN G, RIPKEN T, BREITENFELD P, KRUEGER RR, KERMANI O, LUBATSCHOWSKI H, OBERHEIDE U, In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Presbyopiebehandlung mit Femtosekundenlasern, *Ophthalmologe*, **104** (1): 40–46, 2007.
- [Gig07] GIGUERE D, OLIVIE G, VIDAL F, TOETSCH S, GIRARD G, OZAKI T, KIEFFER JC, NADA O, BRUNETTE I, Laser ablation threshold dependence on pulse duration for fused silica and corneal tissues: experiments and modeling, *J Opt Soc Am, A, Opt image sci*, **24** (6): 1562–1568, 2007.
- [Gla98] GLASSER A, CAMPBELL MC, Presbyopia and the optical changes in the human crystalline lens with age, *Vision Res*, **38** (2): 209–229, 1998.
- [Gla99a] GLASSER A, CAMPBELL MC, Biometric, optical and physical changes in the isolated human crystalline lens with age in relation to presbyopia, *Vision Res*, **39** (11): 1991–2015, 1999.

- [Gla99b] GLASSER A, KAUFMAN PL, The mechanism of accommodation in primates, *Ophthalmology*, **106** (5): 863–872, 1999.
- [Gla01] GLASSER A, CROFT M, KAUFMAN P, Aging of Human Crystalline Lens and Presbyopia, *International Ophthalmology Clininics*, **41** (2): 1–15, 2001.
- [Gla08] GLASSER A, Restoration of accommodation: surgical options for correction of presbyopia, *Clin Exp Optom*, **91** (3): 279–295, 2008.
- [Gra61] GRAEFE A, Fall von acquirirter Aniridrie als Beitrag zur Accommodationslehre, *Arch Ophthalmol*, **7**: 150–161, 1861.
- [Gul09a] GULLSTRAND A, Der Mechanismus der Akkommodation, in: VON HELMHOLTZ H (Hg.), *Handbuch der Physiologischen Optik*, Verlag von Leopold Voss, Hamburg, Band 1, Seiten 327–353, 3. Auflage, 1909.
- [Gul09b] GULLSTRAND A, Die Dioptrik des Auges, in: VON HELMHOLTZ H (Hg.), *Handbuch der Physiologischen Optik*, Verlag von Leopold Voss, Hamburg, Band 1, 3. Auflage, 1909.
- [Gwo95] GWON A, FANKHAUSER F, PULIAFITO C, GRUBER L, BERNIS M, Focal laser photoablation of normal and cataractous lenses in rabbits: preliminary report, *J Cataract Refract Surg*, **21**: 282–286, 1995.
- [Hae94] HAEFLIGER E, PAREL JM, Accommodation of an endocapsular silicone lens (Phaco-Ersatz) in the aging rhesus monkey, *Journal of Refractive and Corneal Surgery*, **10** (5): 550–555, 1994.
- [Ham88] HAM WT, MUELLER HA, WOLBARSH ML, SLINEY DH, Evaluation of retinal exposures from repetitively pulsed and scanning lasers, *Health Phys*, **54** (3): 337–344, 1988.
- [Hed07] Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, *SI-Oct™- Operating Intructions*, software version 1.0.2.0 Auflage, 2007.
- [Hei01] HEISTERKAMP A, RIPKEN T, LÜTKEFELS E, DROMMER W, LUBATSCHOWSKI H, WELLING H, ERTMER W, Optimizing laser parameters for intrastromal incision with ultra-short laser pulses, *Ophthalmologe*, **98** (7): 623–628, 2001.
- [Hei02] HEISTERKAMP A, RIPKEN T, MAMON T, DOMMER W, WELLING H, ERTMER W, LUBATSCHOWSKI H, Nonlinear side effects of fs pulses inside corneal tissue during photo-disruption, *Appl phys, B Lasers o*, **74** (4-5): 419–425, 2002.
- [Hei03] HEISTERKAMP A, MAMOM T, KERMANI O, DROMMER W, WELLING H, ERTMER W, LUBATSCHOWSKI H, Intrastromal refractive surgery with ultrashort laser pulses: in vivo study on the rabbit eye, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **241** (6): 511–517, 2003.
- [Hei05] HEISTERKAMP A, MAXWELL IZ, MAZUR E, UNDERWOOD JM, NICKERSON JA, KUMAR S, INGBER DE, Pulse energy dependence of subcellular dissection by femtosecond laser pulses, *Opt Express*, **13** (10): 3690–3696, 2005.

- [Hel55] VON HELMHOLTZ H, Über die Akkommodation des Auges, *Graefe's Arch Klin Ophthalmologie*, **1**: 1–74, 1855.
- [Hen47] HENRIQUES F, Studies of thermal injury. V: The predictability and the significance of thermal induced rate processes leading to irreversible epidermal injury, *The American Journal of Pathology*, **23**: 489–502, 1947.
- [Heo99] HERON G, CHARMAN WN, GRAY LS, Accommodation responses and ageing, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **40** (12): 2872–2883, 1999.
- [Heo02] HERON G, CHARMAN WN, GRAY LS, Accommodation dynamics as a function of age, *Ophthalmic Physiol Opt*, **22** (5): 389–396, 2002.
- [Heo04] HERON G, CHARMAN WN, Accommodation as a function of age and the linearity of the response dynamics, *Vision Res*, **44** (27): 3119–3130, 2004.
- [Her06] HERMANS EA, DUBBELMAN M, VAN DER HEIJDE GL, HEETHAAR RM, Estimating the external force acting on the human eye lens during accommodation by finite element modelling, *Vision Res*, **46** (21): 3642–3650, 2006.
- [Her07] HERMANS E, DUBBELMAN M, VAN DER HEIJDE R, HEETHAAR R, The shape of the human lens nucleus with accommodation, *J Vis*, **7** (10): 1601–1610, 2007.
- [Her08] HERMANS EA, DUBBELMAN M, VAN DER HEIJDE GL, HEETHAAR RM, Change in the accommodative force on the lens of the human eye with age, *Vision Res*, **48** (1): 119–126, 2008.
- [Hes01] HESS C, Arbeiten aus dem Gebiet der Akkommodationslehre, *Graefe's Arch Klin Ophthalmologie*, **52**: 143–174, 1901.
- [Hey04] HEYS KR, CRAM SL, TRUSCOTT RJW, Massive increase in the stiffness of the human lens nucleus with age: the basis for presbyopia?, *Mol Vis*, **10**: 956–963, 2004.
- [Hig08] HIGH Q LASER PRODUCTION GMBH, femtoREGEN™, URL: <http://www.highqlaser.at> [16.08.08], 2008.
- [Hil08] HILL M, UNSW Embryology, URL: <http://embryology.med.unsw.edu.au/embryo.htm> [18.07.2008], 2008.
- [Hoc92] HOCKWIN O, WEGENER A, BESSEMS G, BOURS J, KORTE I, MÜLLER-BREITENKAMP U, SCHMIDT J, SCHMITT C, Models and methods for testing toxicity: lens, in: HOCKWIN O, GREEN K, RUBIN L (Hg.), *Manual of Oxulotoxicity Testing of Drugs*, Gustav Fischer Verlag, 1992.
- [Hof04] HOFFMAN R, FINE I, PACKER M, Are 3 diopters of accommodation adequate for accommodating IOLs?, *J Cataract Refract Surg*, **30** (12): 2457, 2004.
- [Hom08] HOFFMANN H, *Integration der Optischen Kohärenztomographie für die Presbyopiebehandlung mit fs-Pulsen*, Diplomarbeit, Fachhochschule Köln, 2008.

- [Hot06] HOTHAN A, *Konstruktion und Inbetriebnahme einer Operationsanlage zur in vivo Presbyopie-Behandlung mittels Femtosekunden-Laserstrahlung*, Diplomarbeit, Universität Hannover, 2006.
- [Hua91] HUANG D, SWANSON EA, LIN CP, SCHUMAN JS, STINSON WG, CHANG W, HEE MR, FLOTTE T, GREGORY K, PULIAFITO CA, Optical coherence tomography., *Science*, **254** (5035): 1178–1181, 1991.
- [Höv80] HÖVENER G, Photokoagulation bei Retinopathia diabetica proliferans, *Klinisches Monatsblatt der Augenheilkunde*, **176** (6): 938–949, 1980.
- [Imr06] Imra America Inc., Ann Arbor, USA, *F CPA μ Jewel User Manual*, 2006.
- [Imr08] IMRA AMERICA INC, F CPA μ Jewel, URL: <http://www.imra.com> [16.08.08], 2008.
- [Jen08] JENOPTIK AG, JenLas @D2.fs.- Femtosecond Laser, URL: <http://www.lasertechnologies-jenoptik.com> [16.08.08], 2008.
- [Joh76] JOHNSON CA, Effects of luminance and stimulus distance on accommodation and visual resolution, *J Opt Soc Am*, **66** (2): 138–142, 1976.
- [Jon05] JONES CE, ATCHISON DA, MEDER R, POPE JM, Refractive index distribution and optical properties of the isolated human lens measured using magnetic resonance imaging (MRI), *Vision Res*, **45** (18): 2352–2366, 2005.
- [Juh96] JUHASZ T, KASTIS GA, SUÁREZ C, BOR Z, BRON WE, Time-resolved observations of shock waves and cavitation bubbles generated by femtosecond laser pulses in corneal tissue and water, *Lasers Surg Med*, **19** (1): 23–31, 1996.
- [Juh99] JUHASZ T, LOESEL F, HORVATH C, KURTZ R, BILLE J, MOUROU G, Corneal refractive Surgery with Femtosecond Lasers, *IEEE j quantum electron*, **5** (4): 902–910, 1999.
- [Kas03] KASTHURIRANGAN S, VILUPURU AS, GLASSER A, Amplitude dependent accommodative dynamics in humans, *Vision Res*, **43** (27): 2945–2956, 2003.
- [Kas05] KASTHURIRANGAN S, GLASSER A, Influence of amplitude and starting point on accommodative dynamics in humans, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **46** (9): 3463–3472, 2005.
- [Kas06] KASTHURIRANGAN S, GLASSER A, Age related changes in accommodative dynamics in humans, *Vision Res*, **46** (8-9): 1507–1519, 2006.
- [Küc02] KÜCHLE M, NGUYEN NX, LANGENBUCHER A, GUSEK-SCHNEIDER GC, SEITZ B, Zwei Jahre Erfahrung mit der akkommodativen Hinterkammerlinse 1 CU, *Ophthalmologe*, **99** (11): 820–824, 2002.
- [Küc04] KÜCHLE M, SEITZ B, LANGENBUCHER A, GUSEK-SCHNEIDER GC, MARTUS P, NGUYEN NX, GROUP TEAILS, Comparison of 6-month results of implantation of the 1CU accommodative intraocular lens with conventional intraocular lenses, *Ophthalmology*, **111** (2): 318–324, 2004.

- [Ked65] KELDYSH L, Ionization in field of a strong strong electromagnetic wave, *Soviet Physics JETP-USSR*, **20** (5): 1307–1314, 1965.
- [Kel76] KELLY J, SNELL, Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder, *J Urol*, **115**: 150–151, 1976.
- [Ken97] KENNEDY PK, HAMMER DX, ROCKWELL B, Laser-induced breakdown in aqueous media, *Prog Quant Electr*, **21** (3): 155–248, 1997.
- [Kez04] KEZIRIAN GM, STONECIPHER KG, Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis, *J Cataract Refract Surg*, **30** (4): 804–811, 2004.
- [Kim00] KIM BM, FEIT MD, RUBENCHIK AM, JOSLIN EJ, EICHLER J, STOLLER PC, SILVA LBD, Effects of high repetition rate and beam size on hard tissue damage due to subpicosecond laser pulses, *Appl phys lett*, **76** (26): 4001–4003, 2000.
- [Kla06] KLATT K, LANGENBUCHER A, SEITZ B, NGUYEN NX, Akkommodationsfähigkeit unter Einbeziehung refraktiver, biometrischer und demographischer Parameter, *Ophthalmologe*, **103** (12): 1032–1037, 2006.
- [Kön01] KÖNIG K, RIEMANN I, FRITZSCHE W, Nanodissection of human chromosomes with near-infrared femtosecond laser pulses, *Opt lett*, **26** (11): 819–821, 2001.
- [Kön02] KÖNIG K, KRAUSS O, RIEMANN I, Intratissue surgery wiith 80 MHz nanojoule femtosecond laser pulses in the near infrared, *Opt express*, **10** (3): 171–176, 2002.
- [Kna05] KNAPPE S, STAVE J, GUTHOFF RF, Keratoconjunctivitis epidemica In-vivo-Darstellung kornealer Strukturen mit dem konfokalen Rostocker Laser-Scanning-Mikroskop (RLSM), *Ophthalmologe*, **102** (8): 798–801, 2005.
- [Kne95] KNEUBÜHL F, SIGRIST M, *Laser*, Teubner, Stuttgart, 1995.
- [Kno99] KNORZ MC, JENDRITZA B, HUGGER P, LIERMANN A, Komplikationen der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK), *Ophthalmologe*, **96** (8): 503–508, 1999.
- [Koo03] KOOPMANS SA, TERWEE T, BARKHOF J, HAITJEMA HJ, KOOIJMAN AC, Polymer refilling of presbyopic human lenses in vitro restores the ability to undergo accommodative changes, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **44** (1): 250–257, 2003.
- [Koo06] KOOPMANS SA, TERWEE T, GLASSER A, WENDT M, VILUPURU AS, VILIPURU AS, VAN KOOTEN TG, NORRBY S, HAITJEMA HJ, KOOIJMAN AC, Accommodative lens refilling in rhesus monkeys, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **47** (7): 2976–2984, 2006.
- [Kor86] KORETZ J, HANDELMAN G, Modeling age-related loss in the human eye, *Math Modeling*, **7**: 1003–1014, 1986.

- [Kor89] KORETZ JF, KAUFMAN PL, NEIDER MW, GOECKNER PA, Accommodation and presbyopia in the human eye - aging of the anterior segment, *Vision Res*, **29** (12): 1685–1692, 1989.
- [Kor94] KORETZ JF, COOK CA, KUSZAK JR, The zones of discontinuity in the human lens: development and distribution with age, *Vision Res*, **34** (22): 2955–2962, 1994.
- [Kor97] KORETZ JF, COOK CA, KAUFMAN PL, Accommodation and presbyopia in the human eye. Changes in the anterior segment and crystalline lens with focus, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **38** (3): 569–578, 1997.
- [Kor04] KORETZ JE, STRENK SA, STRENK LM, SEMMLOW JL, Scheimpflug and high-resolution magnetic resonance imaging of the anterior segment: a comparative study, *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, **21** (3): 346–354, 2004.
- [Kra97] KRAG S, OLSEN T, ANDREASSEN TT, Biomechanical characteristics of the human anterior lens capsule in relation to age, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **38** (2): 357–363, 1997.
- [Kra03] KRAG S, ANDREASSEN TT, Mechanical properties of the human lens capsule, *Prog Retin Eye Res*, **22** (6): 749–767, 2003.
- [Kru01] KRUEGER RR, SUN XK, STROH J, MYERS R, Experimental increase in accommodative potential after neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser photodisruption of paired cadaver lenses, *Ophthalmology*, **108** (11): 2122–2129, 2001.
- [Kru05] KRUEGER RR, KUSZAK J, LUBATSCHOWSKI H, MYERS RI, RIPKEN T, HEISTERKAMP A, First safety study of femtosecond laser photodisruption in animal lenses: tissue morphology and cataractogenesis, *J Cataract Refract Surg*, **31** (12): 2386–2394, 2005.
- [Kur98] KURTZ RM, HORVATH C, LIU HH, KRUEGER RR, JUHASZ T, Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser pulses in animal eyes, *J Refract Surg*, **14** (5): 541–548, 1998.
- [Kus04] KUSZAK JR, ZOLTOSKI RK, SIVERTSON C, Fibre cell organization in crystalline lenses, *Exp Eye Res*, **78** (3): 673–687, 2004.
- [Laa77] LAATIKAINEN L, KOHNER EM, KHOURY D, BLACH RK, Panretinal photocoagulation in central retinal vein occlusion: A randomised controlled clinical study, *Br J Ophthalmol*, **61** (12): 741–753, 1977.
- [Lai06] LAI Y, ZHOU K, ZHANG L, BENNION I, Microchannels in conventional single-mode fibers, *Opt lett*, **31** (17): 2559–2561, 2006.
- [Lan03] LANGENBUCHER A, SEITZ B, HUBER S, NGUYEN NX, KUCHLE M, Theoretical and measured pseudophakic accommodation after implantation of a new accommodative posterior chamber intraocular lens, *Arch Ophthalmol*, **121** (12): 1722–1727, 2003.

- [Lan04] LANGENBUCHER A, REESE S, JAKOB C, SEITZ B, Pseudophakic accommodation with translation lenses - dual optic vs mono optic, *Ophthalmic Physiol Opt*, **24** (5): 450–457, 2004.
- [LiX97] LIU X, DU D, MOUROU G, Laser ablation and micromachining with ultrashort laser pulses, *IEEE j quantum electron*, **33** (10): 1706–1716, 1997.
- [LiY06] LIU Z, WANG B, XU X, JU Y, XIE J, BAO C, Finite Element modeling and simulating of accommodating human crystalline lens, in: *Engineering in Medicine and Biology Society IEEE-EMBS 2005*, 2006, Seiten 11 – 14.
- [Loe87] LOERTSCHER H, MANDELBAUM S, PAREL JM, PARRISH RK, Noncontact trephination of the cornea using a pulsed hydrogen fluoride laser, *Am J Ophthalmol*, **104** (5): 471–475, 1987.
- [Lub00] LUBATSCHOWSKI H, MAATZ G, HEISTERKAMP A, HETZEL U, DROMMER W, WEL- LING H, ERTMER W, Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive sur- gery, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **238** (1): 33–39, 2000.
- [Lub08] LUBATSCHOWSKI H, Overview of commercially available femtosecond lasers in refractive surgery, *J Refract Surg*, **24** (1): S102–S107, 2008.
- [Lud01] LUDWIG K, Zonular apparatus - anatomy, biomechanics and coupling to the lens, in: GUT- HOFF R, LUDWIG K (Hg.), *Current aspects of Human Accommodation*, Kaden Verlag, Heidelberg, Seiten 71–92, 2001.
- [Mab75] MARBURGER JH, Self-focusing: Theory, *Prog Quant Electr*, **4**: 35–110, 1975.
- [Mac78] MACHEMER R, LAQUA H, A logical approach to the treatment of massive periretinal proliferation, *Ophthalmology*, **85** (6): 584–593, 1978.
- [Mai60] MAIMAN T, Stimulated optical radiation in ruby, *Nature*, **187**: 493–494, 1960.
- [Mal86] MARSHALL J, TROKEL S, ROTHERY S, KRUEGER R, Photoablative reprofiling of the cornea using an excimer laser: photorefractive keratotomy, *Lasers Ophthalmology*, **1**: 21– 48, 1986.
- [Man04] MANNS F, FERNANDEZ V, ZIPPER S, SANDADI S, HAMAOU M, HO A, PAREL JM, Radius of curvature and asphericity of the anterior and posterior surface of human cadaver crystalline lenses, *Exp Eye Res*, **78** (1): 39–51, 2004.
- [Man07] MANNS F, PAREL JM, DENHAM D, BILLOTTE C, ZIEBARTH N, BORJA D, FERNANDEZ V, ALY M, ARRIETA E, HO A, HOLDEN B, Optomechanical response of human and monkey lenses in a lens stretcher, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **48** (7): 3260–3268, 2007.
- [Mar84] MARCH WF, GHEREZGHIHER T, KOSS MC, NORDQUIST RE, Experimental YAG laser sclerostomy, *Arch Ophthalmol*, **102** (12): 1834–1836, 1984.

- [Mas03] MASTROPASQUA L, TOTO L, NUBILE M, FALCONIO G, BALLONE E, Clinical study of the 1CU accommodating intraocular lens, *J Cataract Refract Surg*, **29** (7): 1307–1312, 2003.
- [Mat07] MATHIAS RT, KISTLER J, DONALDSON P, The lens circulation, *J Membr Biol*, **216** (1): 1–16, 2007.
- [Maw99] MATHEWS S, Scleral expansion surgery does not restore accommodation in human presbyopia, *Ophthalmology*, **106** (5): 873–877, 1999.
- [Max07] MAXIE MG (Hg.), *Pathology of Domestic animals*, Saunders, Edinburgh, 5. Auflage, 2007.
- [Maz02] MAZER JM, Indications for medical lasers in dermatology, *Presse Med*, **31** (5): 223–231, 2002.
- [McL03] MCLEOD SD, PORTNEY V, TING A, A dual optic accommodating foldable intraocular lens, *Br J Ophthalmol*, **87** (9): 1083–1085, 2003.
- [McL07] MCLEOD SD, VARGAS LG, PORTNEY V, TING A, Synchrony dual-optic accommodating intraocular lens. Part 1: optical and biomechanical principles and design considerations, *J Cataract Refract Surg*, **33** (1): 37–46, 2007.
- [Men07] MENAPACE R, FINDL O, KRIECHBAUM K, LEYDOLT-KOEPPL C, Accommodating intraocular lenses: a critical review of present and future concepts, *Graefes arch clin exp ophthalmol*, **245** (4): 473–489, 2007.
- [Mey49] MEYER-SCHWICKERATH G, Koagulation der Netzhaut mit Sonnenlicht, *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*, **55**: 256, 1949.
- [Mir79] MIRANDA MN, An amplitude of accommodation curve for Puerto Rico, *Bol Asoc Med PR*, **71** (8): 291–297, 1979.
- [Mül07] MÜLLER G, GROTH C, *FEM für Praktiker*, 1. Grundlagen : Basiswissen und Arbeitsbeispiele zu FEM-Anwendungen, expert-Verlag, Renningen, 8. Auflage, 2007.
- [Mof02] MOFFAT BA, ATCHISON DA, POPE JM, Age-related changes in refractive index distribution and power of the human lens as measured by magnetic resonance micro-imaging in vitro, *Vision Res*, **42** (13): 1683–1693, 2002.
- [Mor04] MORDI JA, CIUFFREDA KJ, Dynamic aspects of accommodation: age and presbyopia, *Vision Res*, **44** (6): 591–601, 2004.
- [Mye98] MYERS RI, KRUEGER RR, Novel approaches to correction of presbyopia with laser modification of the crystalline lens, *J Refract Surg*, **14** (2): 136–139, 1998.
- [Mxl05] MAXWELL I, CHUNG S, MAZUR E, Nanoprocessing of subcellular targets using femto-second laser pulses, *Medical Laser Application*, **20** (3): 193–200, 2005.

- [Nei90] NEIDER MW, CRAWFORD K, KAUFMAN PL, BITO LZ, In vivo videography of the rhesus monkey accommodative apparatus. Age-related loss of ciliary muscle response to central stimulation, *Arch Ophthalmol*, **108** (1): 69–74, 1990.
- [Nib93] NIBBERING E, FRANCO M, PRADE B, GRILLON G, LEBLANC C, MYSYROWICZ A, Measurement of the nonlinear refractive index of transparent materials by spectral analysis after nonlinear propagation, *Opt Comm*, **119**: 479–484, 1993.
- [Nie04] NIEMZ M, *Laser-Tissue Interactions - Fundamentals and applications*, Springer-Verlag, Berlin, 3. Auflage, 2004.
- [Nis98] NISHI O, NISHI K, MANO C, ICHIHARA M, HONDA T, Lens refilling with injectable silicone in rabbit eyes, *J Cataract Refract Surg*, **24** (7): 975–982, 1998.
- [Noa98a] NOACK J, HAMMER DX, NOOJIN GD, ROCKWELL BA, VOGEL A, Influence of pulse duration on mechanical effects after laser-induced breakdown in water, *J appl physi*, **83** (12): 7488–7495, 1998.
- [Noa98b] NOACK J, VOGEL A, Single-shot spatially resolved characterization of laser-induced shock waves in water, *Appl opt*, **37** (19): 4092–4099, 1998.
- [Noa99] NOACK J, VOGEL A, Laser-induced plasma formation in water at nanosecond to femtosecond time scales: calculation of thresholds, absorption coefficients, and energy density, *IEEE j quantum electron*, **35** (8): 1156–1167, 1999.
- [Nol03] NOLTE S, WILL M, BURGHOFF J, TUENNERMANN A, Femtosecond waveguide writing: a new avenue to three-dimensional integrated optics, *Appl phys, A*, **77**: 109–111, 2003.
- [Ost04a] OSTRIN LA, GLASSER A, Accommodation measurements in a prepresbyopic and presbyopic population, *J Cataract Refract Surg*, **30** (7): 1435–1444, 2004.
- [Ost04b] OSTRIN LA, KASTHURIRANGAN S, GLASSER A, Evaluation of a satisfied bilateral scleral expansion band patient, *J Cataract Refract Surg*, **30** (7): 1445–1453, 2004.
- [Ost06] OSTRIN L, KASTHURIRANGAN S, WIN-HALL D, GLASSER A, Simultaneous measurements of refraction and A-scan biometry during accommodation in humans, *Optom Vis Sci*, **83** (9): 657–665, 2006.
- [Ost07] OSTRIN LA, GLASSER A, Edinger-Westphal and pharmacologically stimulated accommodative refractive changes and lens and ciliary process movements in rhesus monkeys, *Exp Eye Res*, **84** (2): 302–313, 2007.
- [Pal90] PALLIKARIS I, PAPZANAKI M, STATHI E, FRENSCHOCK O, GEORGIADIS A, Laser insitu keratomileusis, *Lasers Surg Med*, **10** (5): 463–468, 1990.
- [Pal94] PALLIKARIS IG, SIGANOS DS, Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia, *J Refract Corneal Surg*, **10** (5): 498–510, 1994.

- [Pad00] PARDUE MT, SIVAK JG, Age-related changes in human ciliary muscle, *Optom Vis Sci*, **77** (4): 204–210, 2000.
- [Par86] PAREL JM, GELENDER H, TREFERS WF, NORTON EW, Phaco-Ersatz: cataract surgery designed to preserve accommodation, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **224** (2): 165–173, 1986.
- [Pat99] PALTAUF G, SCHMIDT-KLOIBER H, Photoacoustic cavitation in spherical and cylindrical absorbers, *Appl phys A mater sci process*, **68** (5): 525–531, 1999.
- [Pau91] PAU H, KRANZ J, The increasing sclerosis of the human lens with age and its relevance to accommodation and presbyopia, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **229** (3): 294–296, 1991.
- [Per08] PERFECT VISION AG, FEMTEC®, URL: <http://www.2010pv.com> [16.08.08], 2008.
- [Pol76] POLLACK IP, PATZ A, Argon laser iridotomy: an experimental and clinical study, *Ophthalmic surg*, **7** (1): 22–30, 1976.
- [Pri64] PRINCE J (Hg.), *The rabbit eye in research*, Charles Thomas Publishers, Springfield, 1964.
- [Psc07] PSCHYREMBEL W, *Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter, 261. Auflage, 2007.
- [Pul84] PULIAFITO CA, STEINERT R, Short-Pulsed Nd:YAG Laser Microsurgery of the Eye: Biophysical Considerations, *IEEE j quantum electron*, **20**: 1442–1448, 1984.
- [Qiu98] QIU J, MIURA K, INOUE H, KONDO Y, MITSUYU T, HIRAO K, Femtosecond laser-induced three-dimensional bright and long-lasting phosphorescence inside calcium aluminosilicate glasses doped with rare earth ions, *Appl phys lett*, **73** (13): 1763–1765, 1998.
- [Rad07] RADHAKRISHNAN H, CHARMAN W, Changes in astigmatism with accommodation, *Ophthalmic Physiol Opt*, **27**: 275–280, 2007.
- [Rat03] RATKAY-TRAUB I, FERINCZ IE, JUHASZ T, KURTZ RM, KRUEGER RR, First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery, *J Refract Surg*, **19** (2): 94–103, 2003.
- [Rei06] REICHMAN WJ, KROL DM, SHAH L, YOSHINO F, ARAI A, EATON SM, HERMAN PR, A spectroscopic comparison of femtosecond-laser-modified fused silica using kilohertz and megahertz laser systems, *J appl physi*, **99** (12): 123112, 2006.
- [Rip03] RIPKEN T, HEISTERKAMP A, OBERHEIDE U, KRUEGER RR, LUETKEFELS E, DROMMER W, ERTMER W, LUBATSCHOWSKI H, First in-vivo studies of presbyopia treatment with ultrashort laser pulses, in: STEINER RW (Hg.), *Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions*, SPIE, Band 5142, Seiten 137–145, 2003.

- [Rip07] RIPKEN T, *Anwendung von MHz-fs-Lasern in der Ophthalmologie und Erarbeitung eines Therapiekonzeptes für die laserassistierte Behnadhung der Altersweitsichtigkeit*, Dissertation, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, 2007.
- [Rip08a] RIPKEN T, Regaining presbyopic lens accommodation - Approching the last frontier in ophthalmology, *Ophthalmology Times Europe*, **4** (1): 18–21, 2008.
- [Rip08b] RIPKEN T, OBERHEIDE U, FROMM M, SCHUMACHER S, GERTEN G, LUBATSCHOWSKI H, fs-Laser induced elasticity changes to improve presbyopic lens accommodation, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **246** (6): 897–906, 2008.
- [Roh69] ROHEN JW, RENTSCH FJ, Der konstruktive Bau des Zonularapparates beim Menschen und dessen funktionelle Bedeutung, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **178** (1): 1–19, 1969.
- [Roh79] ROHEN JW, Scanning electron microscopic studies of the zonular apparatus in human and monkey eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **18** (2): 133–144, 1979.
- [Ros06] ROSEN AM, DENHAM DB, FERNANDEZ V, BORJA D, HO A, MANNS F, PAREL JM, AUGUSTEYN RC, In vitro dimensions and curvatures of human lenses, *Vision Res*, **46** (6–7): 1002–1009, 2006.
- [Rsf99] ROSENFELD A, LORENZ M, STOIAN R, ASHKENASI D, Ultrashort-laser-pulse damage threshold of transparent materials and the role of incubation, *Appl phys A mater sci process*, **69**: 373–376, 1999.
- [Rsl06] ROSALES P, DUBBELMAN M, MARCOS S, VAN DER HEIJDE R, Crystalline lens radii of curvature from Purkinje and Scheimpflug imaging, *J Vis*, **6** (10): 1057–1067, 2006.
- [Sac91] SACCHI CA, Laser-induced electric breakdown in water, *J Opt Soc Am, B, Opt phys*, **8** (2): 337, 1991.
- [Sar06] SARPE-TUDORAN C, ASSION A, WOLLENHAUPT M, WINTER M, BAUMERT T, Plasma dynamics of water breakdown at a water surface induced by femtosecond laser pulses, *Appl phys lett*, **88** (26): 261109, 2006.
- [Scf01] SCHAFFER C, BRODEUR A, MAZUR E, Laser-induced breakdown and damage in bulk transparent materials induced by tightly focused femtosecond laser pulses, *Meas Sci Technol*, **12**: 1784–1794, 2001.
- [Scf03] SCHAFFER C, GARCÍA J, MAZUR E, Bulk heating of transparent materials using a high-repetition-rate femtosecond laser, *Appl phys A mater sci process*, **76**: 351–354, 2003.
- [Scf04] SCHAFFER CB, JAMISON AO, MAZUR E, Morphology of femtosecond laser-induced structural changes in bulk transparent materials, *Appl phys lett*, **84** (9): 1441–1443, 2004.
- [Sch04] SCHUMACHER S, *Untersuchungen zur Netzhautschädigung bei der refraktiven Augen Chirurgie mittels fs-Laser*, Diplomarbeit, Universität Hannover, 2004.

- [Sch05] SCHUMACHER S, SANDER M, DOPKE C, GRONE A, ERTMER W, LUBATSCHOWSKI H, Investigation of retinal damage during refractive eye surgery, in: MANNS F, SOEDERBERG PG, HO A, STUCK BE, BELKIN M (Hg.), *Ophthalmic Technologies XV*, SPIE, Band 5688, Seiten 268–277, 2005.
- [Sch06] SCHUMACHER S, SANDER M, STOLTE A, DOEPKE C, BAUMGAERTNER W, LUBATSCHOWSKI H, Investigation of possible fs-LASIK induced retinal damage, in: MANNS F, SÖDERBERG PG, HO A (Hg.), *Ophthalmic Technologies XVI*, SPIE, Band 6138, Seite 61381I, 2006
- [Sci08] SCHICKE SH, KRUMEICH J, DUNCKER GIW, SCHEIBEL S, THIELSCHER M, Retinal colour duplex scanning during LASIK-ring suction with different keratomes, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **246** (7): 1009–1015, 2008.
- [Sck06] SCHÜNKE M, SCHULTTE E, SCHUMACHER U, *PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie*, Band Kopf und Neuroanatomie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006.
- [ScI03] SCHAEFFEL F, Optical techniques to measure the dynamics of accommodation, in: GUTHOFF R, LUDWIG K (Hg.), *Current aspects of Human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, Seiten 71–94, 2003.
- [Scm07] SCHMIDT SC, *Einfluss des räumlichen und zeitlichen Pulsüberlapps auf die Erzeugung des laserinduzierten optischen Durchbruchs in transparenten Materialien*, Diplomarbeit, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, 2007.
- [Scr92] SCHACHAR RA, Cause and treatment of presbyopia with a method for increasing the amplitude of accommodation, *Ann Ophthalmol*, **24** (12): 445–7, 452, 1992.
- [Scr93a] SCRACHAR RA, CUDMORE DP, BLACK TD, Experimental support for Schachar's hypothesis of accommodation, *Ann Ophthalmol*, **25** (11): 404–409, 1993.
- [Scr93b] SCHACHAR RA, HUANG T, HUANG X, Mathematic proof of Schachar's hypothesis of accommodation, *Ann Ophthalmol*, **25** (1): 5–9, 1993.
- [Scr94] SCHACHAR RA, CUDMORE DP, TORTI R, BLACK TD, HUANG T, A physical model demonstrating Schachar's hypothesis of accommodation, *Ann Ophthalmol*, **26** (1): 4–9, 1994.
- [Scr01] SCHACHAR RA, BAX AJ, Mechanism of human accommodation as analyzed by nonlinear finite element analysis, *Compr Ther*, **27** (2): 122–132, 2001.
- [Sek08] SEKUNDO W, KUNERT K, RUSSMANN C, GILLE A, BISSMANN W, STOBRAWA G, STICKER M, BISCHOFF M, BLUM M, First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results, *J Cataract Refract Surg*, **34** (9): 1513–1520, 2008.

- [Sie86] SIEGMAN A, *Lasers*, University Science Books, Mill Valley, 1986.
- [Sie91] SIEGMAN A, SASNETT M, JOHNSON T, Choice of clip levels for beam width measurement using knife-edge techniques, *IEEE J Quantum Electron*, **27**: 1089–, 1991.
- [Sta02] STACHS O, MARTIN H, KIRCHHOFF A, STAVE J, TERWEE T, GUTHOFF R, Monitoring accommodative ciliary muscle function using three-dimensional ultrasound, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **240** (11): 906–912, 2002.
- [Sta06] STACHS O, KNAPPE S, ZHIVOV A, KRAAK R, STAVE J, GUTHOFF RF, 3D-konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie der kornealen epithelialen Nervenstruktur, *Klin Monatsbl Augenheilkd*, **223** (7): 583–588, 2006.
- [Sta07] STACHS O, ZHIVOV A, KRAAK R, STAVE J, GUTHOFF R, In vivo three-dimensional confocal laser scanning microscopy of the epithelial nerve structure in the human cornea., *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **245** (4): 569–575, 2007.
- [StB08] STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND, Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, URL: <http://www.destatis.de> [18.08.08], 2008.
- [Ste85] STEINERT R, PULIAFITO C, *The Nd:YAG laser in ophthalmology*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1985.
- [Stl03] STROBEL J, MÜLLER M, Behaviour of the central cornea during accommodation of the eye, in: GUTHOFF R, LUDWIG K (Hg.), *Current Aspects of human Accommodation II*, Kaden Verlag, Heidelberg, 2003.
- [Str99] STRENK SA, SEMMLow JL, STRENK LM, MUNOZ P, GRONLUND-JACOB J, DEMARCO JK, Age-related changes in human ciliary muscle and lens: a magnetic resonance imaging study, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **40** (6): 1162–1169, 1999.
- [Str06] STRENK SA, STRENK LM, GUO S, Magnetic resonance imaging of aging, accommodating, phakic, and pseudophakic ciliary muscle diameters, *J Cataract Refract Surg*, **32** (11): 1792–1798, 2006.
- [Stv02] STAVE J, ZINSER G, GRÜMMER G, GUTHOFF R, Der modifizierte Heidelberg-Retina-Tomograph HRT Erste Ergebnisse einer In-vivo-Darstellung von kornealen Strukturen, *Ophthalmologe*, **99** (4): 276–280, 2002.
- [Sud01] SUDRIE L, FRANCO M, PRADE B, MYSYROWICZ A, Study of damage in fused silica induced by ultra-short IR laser pulses, *Opt commun*, **191** (3-6): 333–339, 2001.
- [Sud02] SUDRIE L, COUAIROU A, FRANCO M, LAMOUREUX B, PRADE B, TZORTZAKIS S, MYSYROWICZ A, Femtosecond laser-induced damage and filamentary propagation in fused silica, *Phys rev lett*, **89** (18): 186.601, 2002.
- [Sva89] SVAASAND L, GOMER C, PROFIO A, Laser-induced hyperthermia of ocular tumors, *Appl opt*, **28**: 2280–2287, 1989.

- [Tay96] TAYLOR VL, AL GHOUL KJ, LANE CW, DAVIS VA, KUSZAK JR, COSTELLO MJ, Morphology of the normal human lens, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **37** (7): 1396–1410, 1996.
- [Tha01] THALES, *Betriebsanleitung Bright*, Orsay, Frankreich, 2001.
- [Tho02] THOMAS RJ, NOOJIN GD, STOLARSKI DJ, HALL RT, CAIN CP, TOTH CA, ROCKWELL BA, A comparative study of retinal effects from continuous wave and femtosecond mode-locked lasers, *Lasers Surg Med*, **31** (1): 9–17, 2002.
- [Tie99] TIEN A, BACKUS S, KAPTEYN H, MURNANE M, MOUROU G, Short-pulse laser damage in transparent materials as a function of pulse duration, *Phys rev lett*, **82** (19): 3883–3886, 1999.
- [Til06] TILL JS, BLUM RD, Presbyopia treatment by lens alteration, Patent: PCT/US2005/036434, Anmelder: NewLens, LLC., 2006.
- [Tro83] TROKEL SL, SRINIVASAN R, BRAREN B, Excimer laser surgery of the cornea, *Am J Ophthalmol*, **96** (6): 710–715, 1983.
- [Tsc24] TSCHERNING M, *Physiologic Optics*, The Keystone Press, Philadelphia, 4. Auflage, 1924.
- [Ver08] VERBAND DER SPEZIALKLINIKEN DEUTSCHLANDS FÜR AUGENLASER UND REFRAKTIVE CHIRURGIE EV, LASIK Laserkorrektur: Vergleich von Operationszahlen in Deutschland, Europa und den USA, URL: <http://www.vsdar.de> [16.08.08], 2008.
- [Vil05] VILUPURU AS, GLASSER A, The relationship between refractive and biometric changes during Edinger-Westphal stimulated accommodation in rhesus monkeys, *Exp Eye Res*, **80** (3): 349–360, 2005.
- [Vog96] VOGEL A, NAHEN K, THEISEN D, NOACK J, Plasma formation in water by picosecond and nanosecond Nd:YAG laser pulses - part I: Optical breakdown at threshold and superthreshold irradiance, *IEEE j quantum electron*, **2** (4): 847–860, 1996.
- [Vog97] VOGEL A, GÜNTHER T, ASIYO-VOGEL M, BIRNGRUBER R, Studies of the development of refractive effects in intrastromal refractive corneal surgery with the picosecond laser, *Ophthalmologe*, **94** (7): 467–474, 1997.
- [Vog98] VOGEL A, NOACK J, NAHEN K, THEISEN D, BIRNGRUBER R, HAMMER DX, NOOJIN GD, ROCKWELL BA, Laser-induced breakdown in the eye at pulse durations from 80 ns to 100 fs, in: NEEV J (Hg.), *Applications of Ultrashort-Pulse Lasers in Medicine and Biology*, SPIE, Band 3255, Seiten 34–49, 1998.
- [Vog99a] VOGEL A, NAHEN K, THEISEN D, BIRNGRUBER R, THOMAS RJ, ROCKWELL BA, Influence of Optical Aberrations on Laser-Induced Plasma Formation in Water and their Consequences for Intraocular Photodisruption, *Appl opt*, **38** (16): 3636–3643, 1999.

- [Vog99b] VOGEL A, NOACK J, NAHEN K, THEISEN D, BUSCH S, PARLITZ U, HAMMER D, NOOJIN G, ROCKWELL B, BIRNGRUBER R, Energy balance of optical breakdown in water at nanosecond to femtosecond time scales, *Appl phys, B Lasers opt*, **68** (2): 271–280, 1999.
- [Vog03] VOGEL A, VENUGOPALAN V, Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues, *Chem rev*, **103** (2): 577–644, 2003.
- [Vog05] VOGEL A, NOACK J, HÜTTMAN G, PALTAUF G, Mechanisms of femtosecond laser nanosurgery of cells and tissues, *Appl phys, B Lasers o*, **81** (8): 1015–1047, 2005.
- [Vog08] VOGEL A, LINZ N, FREIDANK S, PALTAUF G, Femtosecond-laser-induced nanocavitation in water: Implications for optical breakdown threshold and cell surgery, *Phys rev lett*, **100** (3): 038102, 2008.
- [Wea63] WEALE RA, New light on old eyes, *Nature*, **198**: 944–946, 1963.
- [Wee05] WEEBER HA, ECKERT G, SOERGEL F, MEYER CH, PECHHOLD W, VAN DER HEIJDE RGL, Dynamic mechanical properties of human lenses, *Exp Eye Res*, **80** (3): 425–434, 2005.
- [Wee07a] WEEBER HA, ECKERT G, PECHHOLD W, VAN DER HEIJDE RGL, Stiffness gradient in the crystalline lens, *Graefe's arch clin exp ophthalmol*, **245** (9): 1357–1366, 2007.
- [Wee07b] WEEBER HA, VAN DER HEIJDE RGL, On the relationship between lens stiffness and accommodative amplitude, *Exp Eye Res*, **85** (5): 602–607, 2007.
- [Wil97] WILSON RS, Does the lens diameter increase or decrease during accommodation? Human accommodation studies: a new technique using infrared retro-illumination video photography and pixel unit measurements, *Trans Am Ophthalmol Soc*, **95**: 261–270, 1997.
- [Wir03] WIRBELAUER C, KARANDISH A, AURICH H, PHAM DT, Imaging scleral expansion bands for presbyopia with optical coherence tomography, *J Cataract Refract Surg*, **29** (12): 2435–2438, 2003.
- [Wol03] WOLD JE, HU A, CHEN S, GLASSER A, Subjective and objective measurement of human accommodative amplitude, *J Cataract Refract Surg*, **29** (10): 1878–1888, 2003.
- [Yas03] YASUDA A, YAMAGUCHI T, OHKOSHI K, Changes in corneal curvature in accommodation, *J Cataract Refract Surg*, **29** (7): 1297–1301, 2003.
- [You01] YOUNG T, On the mechanism of the eye, *Phil Trans Roy Soc*, **91**: 39–72, 1801.
- [Zei08] ZEISS MEDITEC AG C, VisuMax, URL: <http://www.meditec.zeiss.de> [16.08.08], 2008.
- [Zie08] ZIEMER GROUP AG, FEMTO LDV™, URL: <http://www.ziemergroup.ch> [16.08.08], 2008.

A Linsenmodell nach Burd

In Abbildung A.1 ist die Geometrie des Linsenmodells nach Burd et al. [Bur02] für die durchgeführten FEM-Simulationen dargestellt. Das Modell setzt die Linsenkontur aus drei Elementen zusammen. Im zentralen Bereich besitzt die Kontur definierte Krümmungsradien, die am Punkt x_{ap} bzw. x_{pp} in die peripheren Bereiche der Linse mit verändertem Krümmungsradius übergehen. Die Endkappen sind aufgrund der Unzugänglichkeit durch die Abschattung der Iris unbekannt und wurden extrapoliert. Das Linsenvolumen wird in drei Zonen unterteilt. Die Kapsel umschließt den Linsenkortex, in dessen Mitte sich der Linsenkern befindet. Die Zonulafasern werden im Modell als drei Bündel dargestellt. Tabelle A.1 fasst alle Zahlenwerte der Dimensionen zusammen.

TABELLE A.1: Geometrische Daten des Linsenmodells nach Burd et al. [Bur02]

Dimension	Wert	Quelle
Linsenradius l	4,314 mm	[Str99]
Ziliarkörperradius l_z	6,474 mm	[Str99]
A-p Linsendicke d	4,13 mm	[Bro73]
Anteriorer Krümmungsradius r_a	6,5 mm	[Bro73]
Posteriorer Krümmungsradius r_p	5,3 mm	[Bro73]
Peripherer anteriorer Krümmungsradius r_{ap}	25,2 mm	[Bro73]
Übergang zum peripheren anterioren Krümmungsradius x_{ap}	2,8 mm	[Bro73]
Peripherer posteriorer Krümmungsradius r_{pp}	2,2 mm	[Bro73]
Übergang zum peripheren posterioren Krümmungsradius x_{pp}	2,4 mm	[Bro73]
Winkel der anterioren Endkappe Θ_a	63°	[Fin37]
Winkel der posterioren Endkappe Θ_p	37°	[Fin37]
Kapseldicke	Polynom 5. Ordnung	[Fis72]
Linsenkerndicke d_k	2,68 mm	[Bro73]
Position des Zonulafaseransatzpunktes x_z	0,391 mm	[Far79]
Radiale Bewegung des Ziliarkörperansatzpunktes δ	0,361 mm	[Str99]
Äquatorialer Durchmesser des Linsenkerns l_k	2,85 mm	[Bro73]
Offset des Linsenkerns vom Linäquator Δ	0,512 mm	[Fin37]

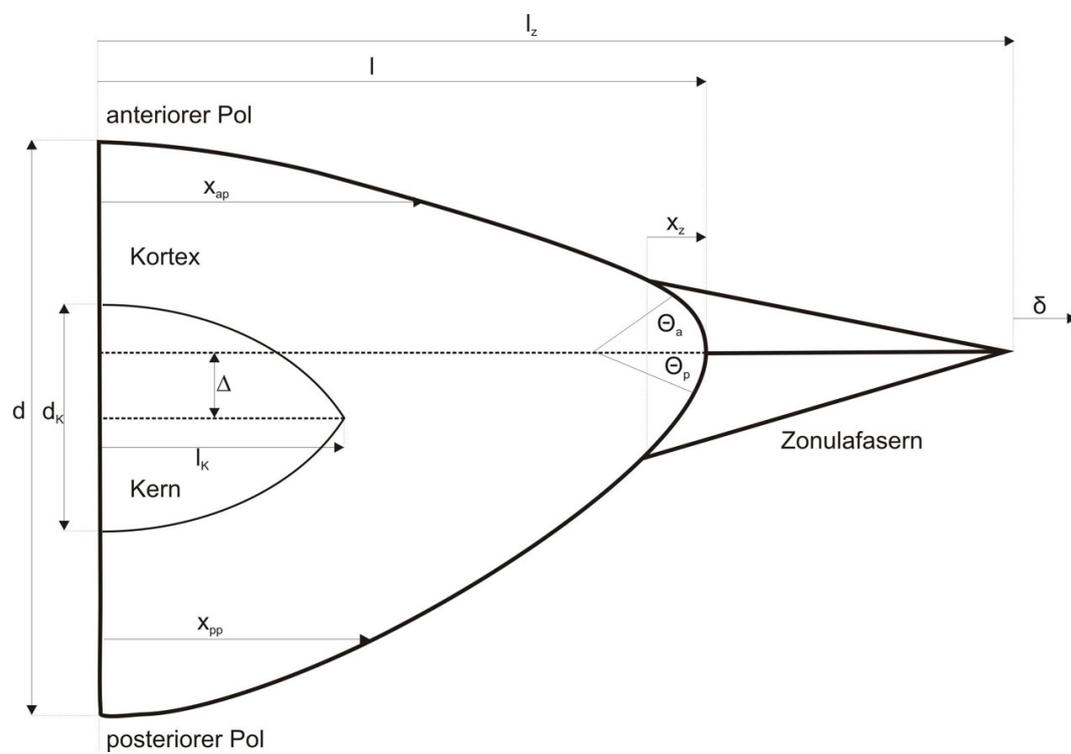


ABBILDUNG A.1: Kontur der Linsengeometrie nach Burd et al. [Bur02]

B Anfertigung der histologischen Schnitte

Die Anfertigung der histologischen Schnitte erfolgt im Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Die Kaninchenaugen werden nach der Eukleation zur Fixierung für 3 Tage in Paraformaldehyd- (4 %) Glutaraldehyd (2,5 %)-Lösung in gepufferter Cacodylat-Lösung gegeben. Die Einbettung der Bulbi und Linse erfolgt im Anschluss an die Fixierung getrennt.

Histologien der Linsen

Bevor die Einbettung in TECHNOVIT[®] 7100 erfolgt, werden die Linsen mittig halbiert für 20 Stunden in einem 0,1 $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ Cacodylatpuffer (pH-Wert 7,2) gespült. Anschließend werden die Präparate über 8 Stunden in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Die Einbettung der Linsen erfolgt in Hydroxyethylmethacrylat (TECHNOVIT[®] 7100, KULZER, Wehrheim) nach den Empfehlungen des Herstellers.

Nach Abschluß der Entwässerung werden die Präparate zur Präinfiltration in eine Lösung gegeben, die zu gleichen Teilen aus TECHNOVIT[®] 7100 Basislösung und 96 %igem Ethanol besteht. Nach 16 stündigem Einwirken wird die Präinfiltrationslösung gegen das Infiltrationsmedium ausgetauscht. Für die Infiltrationslösung wird 1 g TECHNOVIT[®] Härter I in 100 ml TECHNOVIT[®] 7100 Basislösung gelöst. Der Infiltrationsvorgang dauert weitere 48 Stunden. Für die weitere Polymerisation werden je 30 ml des Infiltrationsmediums mit 1,7 ml TECHNOVIT[®] 7100 Härter II gemischt und die Präparate einzeln in entsprechenden Plastikformen darin eingebettet. Ein regelmäßiges Aushärten wird erreicht indem die Präparate zunächst für 24 Stunden bei 4°C aufbewahrt werden. Die weitere Polymerisation erfolgt für 48 Stunden bei Raumtemperatur. Abschließend werden die Proben mit TECHNOVIT[®] 3040 aufgeblockt und die Plastikformen entfernt.

Während des gesamten Polymerisationsprozesses werden die Proben bei jedem Wechsel der Lösung unter Verwendung einer Wasserstrahlpumpe 5 Minuten bei maximal 200 mbar entgast.

Aus den in TECHNOVIT[®] 7100 eingebetteten Linsenpräparaten werden mit einem Rotationsmikrotom (Modell 2050, Leica Microsystems, Wien, Österreich) 1-3 µm dicke Schnitte hergestellt. Nach dem Aufziehen der Schnitte auf einen Objektträger trocknen die Präparate auf einer 50°C warmen Heizplatte.

Zur besseren Darstellung des sonst transparenten Linsengewebes werden die Schnitte mit Toluidinblau gefärbt. Die Färbung erfolgt für 15 Minuten in 0,1 %iger wässriger Toluidinblau-Lösung bei 60°C. Überflüssiger Farbstoff wird mit destilliertem Wasser ausgespült bis sich keine Farbwolken mehr

aus dem Präparat lösen. Zur stärkeren Differenzierung werden die Schnitte kurz in 70 %igem Alkohol getaucht und anschließend nochmals mit destilliertem Wasser gespült. Nach dem erneuten Trocknen auf einer Heizplatte werden die Schnitte mit Corbitbalsam eingedeckt.

Histologien der Netzhaut

Nach der Fixation werden die Augen halbiert und nach Entfernung der Linsen in Paraffin eingebettet. Für die histologischen Untersuchungen werden von den Paraffinblöcken 2-3 µm dicke Serienschritte mit Hilfe eines Rotationsmikrotoms hergestellt. Die Lagerung der Schnitte erfolgt bei Raumtemperatur. Von jedem Block wird jeweils ein Schnitt maschinell in einem Färbeautomaten (SHANDON 24-3 VARISTAIN[®], THERMO ELECTRON GMBH) mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und danach eingedeckt (Objekträger-Eindeckautomat PROMOUNTER RCM 2000).

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist eine Übersichtsfärbung, bei der die Zellkerne eine blaugraue und das Zytoplasma eine rosarote Farbe annehmen. Vor der Färbung müssen die Präparate frei von Paraffin sein. Um das Paraffin zu entfernen, werden die Schnitte in Roticlear oder Xylolm gegeben. Es schließen sich eine absteigende Alkoholreihe mit zunehmender Hydrophile, eine Spülung mit destilliertem Wasser und die 15-minütige Färbung der entparaffinierten Schnitte in einer Hämalaun-Lösung nach Mayer an. Für die Hämalaunlösung wird 1 g Hämatoxylin in 1000 ml destilliertem Wasser gelöst. Es werden dann 0,2 g Natriumjodat und 50 g chemisch reines Kalilaun (Kaliumaluminiumsulfat-12-hydrat) hinzugefügt und das Ganze erwärmt. Nach dem Erkalten werden 50 g Chloralhydrat und 1 g kristallisierte Zitronensäure dazugegeben. Zum Beseitigen des überschüssigen Farbstoffs zum Bläuen (Farbumschlag von violett nach blau) werden die Proben 20 Minuten in Leitungswasser gespült. Abschließend erfolgt eine weitere Färbung in 1 %iger Eosinlösung. Das Eosin wird 1 %ig in destilliertem warmen Wasser gelöst und nach dem Erkalten filtriert. Zum Färben werden auf 100 ml 1 %iges Eosin abschließend 2 Tropfen Eisessig gegeben [Bru88].

C Liste der Veröffentlichungen

S. SCHUMACHER, U. OBERHEIDE, M. FROMM, T. RIPKEN, W. ERTMER, G. GERTEN, H. LUBATSCHOWSKI, Femtosecond-Laser induced Flexibility Change of Human Donor Lenses, *Vision Research*, zur Veröffentlichung eingereicht - unter Begutachtung.

S. SCHUMACHER, M. FROMM, U. OBERHEIDE, G. GERTEN, A. WEGENER, H. LUBATSCHOWSKI, In-vivo Application and Imaging of Intralenticular Femtosecond Laser Pulses for the Restoration of Accommodation, *Journal of Refractive Surgery*, Vol. 24, No. 9, 991-995, 2008.

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*, Vol. 246, Nr. 6, 897-906, 2008.

S. SCHUMACHER, U. OBERHEIDE, M. FROMM, W. ERTMER, G. GERTEN, A. WEGENER, H. LUBATSCHOWSKI, Fs-lentotomy: first in vivo studies on rabbit eyes with a 100 kHz laser system, *Proc. SPIE Ophthalmic Technologies XVIII*, Vol. 6844, doi:10.1117/12.759132, 2008.

S. SCHUMACHER, U. OBERHEIDE, H. THEUER, M. FROMM, T. RIPKEN, G. GERTEN, W. ERTMER, H. LUBATSCHOWSKI, Fs-lentotomie: changing the accommodation amplitude of presbyopic human lenses by fs laser pulses, *Proc. SPIE Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions III*, Vol 6632, doi:10.1117/ 12.728197, 2007.

S. SCHUMACHER, M. FROMM, R. LAKHARIA, M. SCHÄFER, 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*, Vol. 6426A, doi:10.1117/12.700148, 2007.

S. SCHUMACHER, M. SANDER, A. STOLTE, C. DÖPKE, W. BAUMGÄRTNER, H. LUBATSCHOWSKI, Investigation of possible fs-LASIK-induced retinal damage, *Proc. SPIE Ophthalmic Technologies XVI*, Vol. 6138, 344-352, 2006.

S. SCHUMACHER, M. SANDER, C. DÖPKE, A. GRÖNE, W. ERTMER, H. LUBATSCHOWSKI, Investigation of retinal damage during refractive eye surgery, *Proc. SPIE Ophthalmic Technologies XV*, Vol. 5688, 268-277, 2005.

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

D Lebenslauf

Zur Person:

Name: Silvia Schumacher
Geburtsdatum: 28. April 1979
Geburtsort: Hannover
Eltern: Hans-Josef Schumacher
Loni Schumacher geb. Stelzmann
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Kinder: keine

Ausbildung und beruflicher Werdegang:

Beruflicher Werdegang

seit 01/2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Laser Zentrum Hannover e.V.
04/2002 bis 07/2002 Hilfwissenschaftler an der Universität Hannover
04/2001 bis 07/2004 Hilfwissenschaftler an der Medizinischen Hochschule Hannover

Auslandsaufenthalte

08/2002 bis 03/2003 Auslandssemester, Universität Uppsala, Schweden
08/1996 bis 07/1997 Schüleraustausch, Kellam E. Floyd High School, Virginia Beach, USA

Ausbildung

01/2005 bis 01/2009 Promotion, Laser Zentrum Hannover e.V.
10/1999 bis 12/2004 Studium Physik-Diplom, Universität Hannover
1995 bis 1999 Sekundarstufe II Integrierte Gesamtschule Hannover - Linden
1989 bis 1995 Sekundarstufe I Integrierte Gesamtschule Hannover - Linden
1985 bis 1989 Grundschule Suthwiesenstraße, Hannover

Danksagung

In den folgenden Zeilen möchte ich denjenigen danken, die mich während meiner Promotion und des Anfertigungs dieser Arbeit tatkräftig auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben. Ohne sie hätte mir die Promotionszeit bei weitem nicht so viel Freude bereitet und diese Arbeit wäre im Zweifelsfall zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Zudem möchte ich auch denjenigen danken, die ich hier zu nennen vielleicht vergessen habe. Ich hoffe, dass sie mir dies nicht nachtragen.

Herrn Prof. Dr. Holger Lubatschowski danke ich für die Betreuung meiner Promotion und der damit verbundenen interessanten und vielversprechenden Aufgabenstellung. Sein Optimismus und die offene Arbeitsatmosphäre in seiner Abteilung trugen dazu bei, dass ich mich jeden Tag motiviert und voller Tatendrang dem Forschen widmen konnte.

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Ertmer gilt mein besonderer Dank für Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und für die Möglichkeit, diese Arbeit unter dem „akademischen“ Dach des Instituts für Quantenoptik durchführen zu dürfen sowie für die Übernahme des Korreferates.

Für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes bei der Disputation danke ich Herrn Prof. Dr. Herbert Pfnür.

Entscheidende Beiträge zu dieser Arbeit habe ich Arne Hothan, Michael Schäfer, Heike Theuer, Sarah Schmidt, Juliane Barth, Heike Hoffmann und Miroslav Shaltev zu verdanken, die sie im Rahmen von Diplom- und Examensarbeiten geleistet haben. Ihren Einsatz und ihre Kreativität habe ich immer sehr geschätzt und ohne ihre hervorragende Arbeit wäre das fs-Lentotomie-Projekt heute noch nicht an diesem Punkt.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Kollegen in der Abteilung Lasermedizin am LZH, die mich auf die eine oder andere Art unterstützt haben. Hervorheben möchte ich dabei Herrn Dr. Tammo Ripken, der mir die Aufgabe der fs-Lentotomie-Entwicklung nach seiner Promotion übertragen hat und immer ein offenes Ohr für Fragen hatte. Zudem möchte ich mich bei Frau Dipl. Phys. Judith Baumgart bedanken, die mich schon seit Studiumsbeginn begleitet hat und deren Schulter ich oft in Anspruch genommen habe. Nicht zu vergessen sei Herr Dr. Cord Arnold der stets die Fahne der Lasermedis ganz hochgehalten hat und immer für seine Kollegen da war. Außerdem vielen Dank an die beiden zuletzt genannten für die außergewöhnlichen *Road-Trips* in Kalifornien. Außerdem geht mein Dank für die gute Zusammenarbeit und die vielen gemeinsamen verbrachten Stunden auch abseits der Arbeit an die weiteren Kollegen (und ehemaligen Kollegen) der Abteilung Lasermedizin. DANKE: Prof. Dr. Alex Heisterkamp, Dipl.-Ing. Kristian Werelius, Dipl.-Ing. Peggy Menne, Dr. Fabian Will, Dipl.-Ing. Henning Wisweh, Dipl.-Ing. Ole Massow, Dr. Holger Ernst, Dipl.-Ing. Markus Schomaker, Dipl.-Ing. Thomas Block und allen anderen kürzeren Wegbegleitern.

Mein Dank gilt auch der Presbyopieforscherguppe bestehend aus Herrn Dipl.-Ing. Michael Fromm, Herrn Dr. Georg Gerten, Herrn Dr. Alferd Wegener und Herrn Dr. Uwe Oberheide, die großen Einsatz während der Tierstudie gezeigt haben und mir bei fachfremden Angelegenheiten immer Frage und Antwort gestanden haben. Hervorheben möchte ich Herrn Dr. Uwe Oberheide, dessen unendlich breitgefächerten Wissensfundus ich oft in Anspruch genommen habe und dessen Geduld auf Shoppingtouren unübertroffen ist.

Auch meinen HiWis: Bastian Welke, Julian Welzel, Andreas Klassen, Chen-Ket Chai, ohne deren Hilfe viele von mir unbeachtete Kleinprojekte liegengeblieben wären, gilt besonderer Dank.

Die vorgestellten Tierversuche und aufwendigen histopathologischen Analysen wären ohne das engagierte Team der Tierärztlichen Hochschule Hannover nicht möglich gewesen. Daher bedanke ich mich ganz herzlich für die tatkräftige Unterstützung durch Frau TA Patricia Bock, Frau TA Ilka Imbschweiler, Herrn Prof. Dr. Andreas Beineke und Frau Kerstin Rohn.

Dank schulde ich auch Frau Issberner von der Schlachthof Hannover GmbH für das fortwährende Bereitstellen unserer Proben. Nicht zu vergessen sei hier auch der Einsatz von Frau Renate Amon von der Augenklinik in Wien.

Für die Organisation möglicher und unmöglicher Dinge sei den Sekretariaten im Institut für Quantenoptik und am Laser Zentrum Hannover e.V. mit Frau Gunhild Faber, Frau Silvia Gerber und Frau Gabi Armbrorst gedankt.

Dank gilt auch dem LZH-Kollegium, das mich während meiner Arbeit dort unterstützt hat. Hervorzuheben sind die „Jungs“ aus der Werkstatt: Meik Finke, Jan Hellenschmidt, Klaus Kujawa, Frau Birgid Pamin aus der Metallographie, die Mitarbeiter aus der Verwaltung: Herr Matthias Bracht, Frau Rosalinde Komarow, Frau Magarete Ossowski und der Sicherheitsingenieur Herr Thomas Püster.

Für die aufwendige Arbeit meine oft eigenwillige Orthographie den Regeln der neuen Rechtschreibung anzupassen, möchte ich ganz herzlich Hanna Wemheuer, Julia Sulies, Gisela Pietsch und Rosemarie Grabowski danken.

Dem deutschen Steuerzahler und Staat, insbesondere dem Bundesministerium für Forschung (BmBF), danke ich für die Finanzierung meiner Arbeit über etwa 3 Jahre.

Meiner Mannschaft, den Rugby Damen des SC Germania List, danke ich für die zahlreichen Stunden intensiven Trainings und toller Spiele, bei denen ich gelegentlich auch die psychische Anspannung der Promotion physisch abbauen konnte.

Ganz besonderer Dank gebührt aber meiner Familie, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer unterstützt hat und mich ermutigt ihn zu beschreiten. Und PAPA, ja, jetzt bin ich endlich fertig!

Fürs Verständnis, für die Unterstützung und einfach fürs Da sein - DANKE Malte!