

Einsatz ultrakurzer Laserpulse in der refraktiven Laserchirurgie

Von dem Fachbereich Physik der Universität Hannover
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.
genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Phys. Alexander Heisterkamp
geboren am 21.09.1972, in Münster

2002

Referent: Prof. Dr. Wolfgang Ertmer

Korreferent: Prof. Dr. Martin Oestreich

Tag der Promotion: 29.05.2002

Für meinen Vater

Zusammenfassung

Durch Fokussierung ultrakurzer Laserpulse mit Pulsdauern im Bereich weniger hundert Femtosekunden ist es möglich, Materialien mit μm -Präzision zu bearbeiten. Die am Ort des Laserfokus erreichbaren hohen Spitzenintensitäten von $I \geq 10^9 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ führen zur nicht-linearen Absorption der Laserstrahlung und ermöglichen zusätzlich ein Schneiden im Innern transparenter Medien. Bedingt durch die sehr kurze und effiziente Energiedeposition sind die begleitenden thermischen und mechanischen Nebeneffekte äußerst gering. Vor allem im Bereich der Mikromaterialbearbeitung mittels ultrakurzer Pulse etabliert sich der fs-Laser zunehmend, Anwendungen im Bereich der Medizin sind bislang selten beziehungsweise noch nicht erschlossen.

Insbesondere in der refraktiven Augenchirurgie, in deren Verlauf die transparente Hornhaut des Auges bearbeitet wird, führt ein Arbeiten im Innern des Gewebes zu erheblich verringerten Wundheilungsreaktionen bzw. Komplikationen. Im Gegensatz zur konventionellen Excimer-Ablation erlauben veränderte Wechselwirkungs- und Absorptionsmechanismen der fs-Disruption den Verzicht auf mechanisch geführte Messer und tragen zu einer sichereren und schädigungsärmeren Behandlung bei.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Anwendungspotenzial des fs-Lasers in der Augenchirurgie zu eruieren und durch ein umfassenderes Verständnis der Wechselwirkungsmechanismen von Laserstrahlung und Gewebe die Grundlagen für weitere Anwendungsfelder zu legen.

Um eine möglichst präzise und schädigungsarme Bearbeitung von Gewebe zu erreichen, wurden Grundlagenexperimente für ein Studium der Wechselwirkungsmechanismen der fs-Disruption durchgeführt. Die nichtlinearen Effekte, die durch die extrem kurzen Pulsdauern induziert werden, bildeten einen Schwerpunkt in diesen Untersuchungen. Phänomene wie Erzeugung höherer Harmonischer, Selbstfokussierung und Photodissoziation ließen sich erstmalig in kornealem Gewebe beobachten und wurden bezüglich ihres Einflusses auf das bearbeitete Gewebe untersucht.

Die auftretenden Nebenwirkungen stellten sich als äußerst gering dar. Die thermische Schädigungszone ließ sich mit Hilfe transmissions-elektronischer mikroskopischer Analyse auf Werte um 200 nm abschätzen. Mechanische Nebeneffekte wie Druckwellen und Kavitation sind im Gegensatz zur herkömmlichen Laserbehandlung nahezu unterdrückt, da aufgrund der in dieser Arbeit gefundenen Laserparameter und Scan-Algorithmen die eingebrachte Pulsenergie auf Werte um 800 nJ pro Laserpuls reduziert werden konnte.

Durch Entwicklung geeigneter Strahlführungssysteme wurde die Anwendung der ultrakurzen Pulse im Bereich der refraktiven Chirurgie zunächst am toten Schweineauge umgesetzt und schließlich am lebenden Tier realisiert. Die durchgeführten Operationen beinhalteten die gezielte Brechkraftänderung des Auges durch Entnahme von Hornhautgewebe, welches mittels des fs-Lasers zuvor herauspräpariert wurde. Die anschließend beobachtete Wundheilung verlief unauffällig und bestätigte die sehr geringen Nebeneffekte der fs-Laserapplikation.

Zusammenfassend hat sich der Einsatz von fs-Pulsen als sehr schonende und äußerst präzise Form der Gewebearbeitung gezeigt. Im Rahmen dieser Arbeit konnten sämtliche physikalische Grundlagen zu einem erfolgreichen klinischen Einsatz des fs-Lasers in der refraktiven Chirurgie gelegt werden.

Schlagerworte: ultrakurze Pulse, Photodisruption, fs-LASIK

Abstract

By focusing ultrashort laser pulses with pulse durations of several hundred femtoseconds, processing of materials within μm -resolution is possible. The high field intensities of $I \geq 10^9 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ in the focus-region lead to nonlinear absorption of the laser radiation, thus, working even inside the bulk of transparent materials is feasible. Collateral damage caused by thermal and mechanical effects is reduced dramatically, due to the very fast and efficient energy deposition. In the fields of micro-machining the fs-laser is becoming an established and accepted tool, whereas applications in the medical field are rare or not explored, yet.

For refractive surgery, in which the anterior part of the human eye, the transparent cornea, is processed, working inside the bulk of the tissue can reduce woundhealing reactions and complications. In contrast to the conventional excimer-ablation, different interaction and absorption mechanisms at fs-disruption do not require the use of the mechanical guided knives and, therefore, result in a softer and more secure treatment.

Thus, the goal of this work was to evaluate the potential of fs-lasers in refractive surgery. Furthermore, a better and comprehensive understanding of the underlying aspects of the interaction of fs-pulses with biological tissue is aspired leading the way to future applications.

In order to achieve a precise and minimal-invasive treatment of tissue, basic experiments with model substances were conducted and the fundamental processes were studied. The nonlinear side-effects caused by the ultrashort pulses, form another focal point in these investigations. For the first time, phenomena like generation of higher harmonics, self-focusing and photodissociation were observed in corneal tissue and analysed in terms of their impact on the treated tissue.

The accompanying side-effects were found to be very small. The extent of collateral thermal damage was determined to be in the range of 200 nm by transmission-electron microscopy. In contrast to the conventional laser-treatment, mechanical effects like shock-waves or cavitation, are negligible small. By the optimisation of the laser parameter and scanning-algorithms laser energies as low as 800 nJ were used.

Following the development of an appropriate beam-delivery system, the application of ultrashort laser pulses in refractive surgery was first studied in dead pig eyes and subsequently conducted in living animals. The performed surgical procedures included a change in refractive power of the treated eye, by extracting lens-shaped slice of tissue dissected by the fs-laser. Afterwards, mild woundhealing reactions were observed, confirming the very small side-effects of fs-disruption.

In conclusion, the application of fs-laser pulses proves to be a very precise and minimal-invasive tool for tissue processing. All basic physical demands for a successful clinical use of the fs-laser in refractive surgery were given within the presented work.

Key words: ultrashort laser pulses, photodisruption, fs-LASIK

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Optischer Durchbruch mit kurzen Pulsen	1
1.2. Laser in der Augenheilkunde	3
2. Wechselwirkung von Laserstrahlung mit biologischem Gewebe	11
2.1. Überblick	11
2.2. Photoablation	13
2.3. Photodisruption	17
3. Propagation von ultrakurzen Pulsen in transparenten Medien	21
3.1. Überblick	21
3.2. Nichtlineare Absorption und Optischer Durchbruch	22
3.2.1. Multi-Photonen-Ionisation	22
3.2.2. Kaskaden-Ionisation	25
3.2.3. Zeitliche Entwicklung der Dichte freier Elektronen	26
3.3. Nichtlinearer Brechungsindex und Polarisierung	29
3.3.1. Selbstfokussierung	31
3.3.2. Selbstphasenmodulation	32
3.3.3. Gruppengeschwindigkeitsdispersion	35
3.3.4. Kontinuumszeugung	36
4. Laser zur Erzeugung ultrakurzer Pulse	39
4.1. Überblick	39
4.2. Oszillatorsysteme	39
4.2.1. Prinzip der Modenkopplung	39
4.2.2. Verwendete Oszillatoren	43
4.3. Ultrakurzpuls-Verstärker-Systeme	46

4.3.1. Stretcher und Kompressor	46
4.3.2. Verstärker	48
4.4. Charakterisierung von kurzen Pulsen	51
4.4.1. Autokorrelation	51
4.4.2. Spektrum	54
5. Experimentelle Methoden der Gewebedisruption an Modellsubstanzen	57
5.1. Überblick	57
5.2. Bestimmung der Durchbruchschwelle	58
5.2.1. Bestimmung der Fokusgröße	58
5.2.2. Schwellenergie für verschiedene Pulsdauern	58
5.3. Kavitationsblasendynamik	60
5.3.1. Kurzzeitfotografie	60
5.3.2. Konversion in mechanische Energie	67
5.4. Messung akustischer Transienten	67
5.5. Gaschromatographische Analyse	69
5.5.1. Konversion in Dissoziationsenergie	71
5.6. Diskussion	72
6. Ex-vivo-Untersuchungen	75
6.1. Überblick	75
6.2. Experimenteller Aufbau	75
6.3. Charakterisierung des Scanner-Systems	76
6.4. Charakterisierung der abbildenden Optik	77
6.5. Bearbeitung von Augenhornhaut	79
6.5.1. Veränderter Scan-Algorithmus	80
6.5.2. Intrastromale Streifenbildung	85
6.5.3. Einfluss der Laserintensität und der Pulsdauer	87
6.6. Messung akustischer Transienten	89
6.7. Gaschromatographische Analyse	91
6.8. Spektroskopische Analyse	94
6.9. Diskussion	96

7. In-vivo-Untersuchungen	101
7.1. Überblick und Versuchsmethoden	101
7.2. Wundheilungsverlauf	102
7.2.1. Präparation von kornealen Flaps	102
7.2.2. Präparation von intrastromalen Lentikeln	105
7.3. Auftretende Nebeneffekte	107
7.3.1. Streifenbildung	107
7.4. Diskussion	108
8. Wertung und Ausblick	111
Literaturverzeichnis	117
Anhang	129
A. Anatomie der vorderen Augenkammer	129
B. Histo-Pathologische Aufbereitung	133
C. Designstudie	135
D. Lebenslauf und Bildungsweg	137
E. Liste der Publikationen	139

1. Einleitung

1.1. Optischer Durchbruch mit kurzen Pulsen

Bereits kurze Zeit nach der ersten Realisierung des Lasers durch Maiman im Jahre 1960 [Mai 60] konnten im folgenden Jahr die ersten Riesenpulse mit ns-Pulsdauern erzeugt werden. Im Gegensatz zu dem ersten Rubin-Laser ($\text{Cr}^{3+}:\text{Al}_2\text{O}_3$) von Maiman mit etwa 1 W Ausgangsleistung konnten diese auf Basis der aktiven Güteschaltung realisierten Laser eine Spitzenausgangsleistung von 10^{11} W liefern [Hel 61] [Col 61]. In den fortlaufenden Jahren wurde eine Vielzahl verschiedenster Lasermaterialien und Anregungsprozesse für einen effizienten Laserbetrieb entdeckt und weiterentwickelt. Neben der kontinuierlichen Steigerung der Ausgangsleistungen konnten auch immer kürzere Pulsdauern realisiert werden.

Um in den Sub-Nanosekundenbereich vordringen zu können, bedarf es zusätzlicher Techniken, da mittels Güteschaltung lediglich Pulse im ns-Bereich möglich sind. Für eine effektive Verkürzung der Pulse im Zeitraum müssen mehrere longitudinale Moden im Resonator eine feste Phasenbeziehung besitzen, man spricht von einer Kopplung der Moden. Die transversalen und longitudinalen Moden interferieren zu einem Zeitpunkt konstruktiv. Es verbleibt ein einziger, im Laserresonator umlaufender, kurzer Puls.

Dieses Prinzip der Modenkopplung wurde erstmals durch Mocker und Collins im Jahre 1965 mithilfe von sättigbaren Absorbern realisiert [Moc 65]. Mittlerweile lassen sich über das Prinzip der passiven Modenkopplung mittels auf Titan-Saphir basierenden Systemen Pulsdauern bis unter 4 fs (4×10^{-15} s) erreichen. Von der ersten Realisierung der Moden-

kopplung in den Sechziger Jahren bedurfte es wiederum 20 Jahre bis im Jahre 1985 durch die Chirped-Pulse-Verstärkung [Str 85] ein aus der Radartechnik stammendes Verfahren [Bro 85] zur Verfügung stand, mit dessen Hilfe Pulsenergien beziehungsweise Pulsleistungen realisierbar waren, die eine Materialbearbeitung mittels ultrakurzer Pulse ($\tau < 1$ ps) ermöglichten.

Aufgrund der sehr kurzen Pulsdauern, den somit erreichbaren hohen Intensitäten und zusätzlich der extrem guten Fokussierbarkeit der Laserstrahlung, ist es somit möglich, dass die Feldstärken am Ort des Fokus die des atomaren Feldes übersteigen und die Atome nahezu instantan ionisiert werden, um ein Plasma zu erzeugen. Diese Plasmabildung wird auch als optischer Durchbruch bezeichnet und erlaubt über explosionsartige Verdampfung eine Materialabtrag.

Im Rahmen dieser Materialbearbeitung wird die Laserstrahlung auf oder auch in das zu bearbeitende Material fokussiert. Die Intensitäten am Ort des Fokus werden dabei bis in den Gigawattbereich erhöht. Es bildet sich ein rasch expandierendes Elektronenplasma mit Expansionsgeschwindigkeiten um etwa $5 \times 10^6 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$. Im Falle langer Pulse ($\tau > 10$ ps) absorbiert dieses Plasma teilweise die Laserstrahlung [Nol 99a]. Auch kommt es bereits während der andauernden Einstrahlung des Pulses zu einem signifikanten Energieübertrag von den Elektronen an die schwereren Atomrümpfe. Bedingt durch diese Plasmaabschirmung kann nicht die gesamte Pulsenergie zur Bearbeitung des Materials genutzt werden (engl. *plasma-shielding*), sondern sie induziert Effekte wie thermische Rand- oder Aufschmelzzonen. Im Gegensatz dazu kann bei Applikation ultrakurzer Pulse die Ausdehnung des Plasmas während des Laserpulses vernachlässigt werden. Ein Energieübertrag auf das sich bildende Plasma sowie Wärmeleitung aus dem bearbeiteten Fokusvolumen wird nahezu unterdrückt. Innerhalb einiger Pikosekunden nach der Ausbildung des Plasmas wird die Energie an die Atome abgegeben. Die ablaufende Energiedeponierung führt zu einem explosiven, aber aufgrund der kurzen Wechselwirkungszeiten extrem schonenden Abtrag.

Die induzierte Absorption im Medium basiert beim sogenannten plasma-induzierten Abtrag nicht auf dem linearen Absorptionskoeffizienten, sondern gründet sich auf Effekten wie Multiphotonenabsorption und Absorption von inverser Bremsstrahlung durch freie Elektronen. Bedingt durch den nichtlinearen Charakter der Absorption ist es da-

her zusätzlich möglich, im Innern von transparenten Materialien zu arbeiten, wie zum Beispiel Glas oder der Hornhaut des menschlichen Auges.

Aufgrund dieser Möglichkeit eines schonenden und exakten Abtrages innerhalb von transparenten Medien soll im Rahmen dieser Arbeit das Potenzial der ultrakurzen Laserpulse in der refraktiven Chirurgie und in der Bearbeitung der menschlichen Hornhaut in der Augenheilkunde eruiert werden.

1.2. Laser in der Augenheilkunde

Bereits vor der Realisierung des Lasers wurde durch Meyer-Schwickerath die Grundlage für dessen erste Anwendung im Rahmen der Augenchirurgie gelegt [Mey 49]. Mithilfe eines Hohlspiegels fokussierte Meyer-Schwickerath die Strahlen der Sonne auf den Augenhintergrund seiner an Diabetis oder altersbedingten Makuladegeneration erkrankten Patienten mit drohender Netzhautablösung. Durch gezielte Verödung dieser Blutgefäße

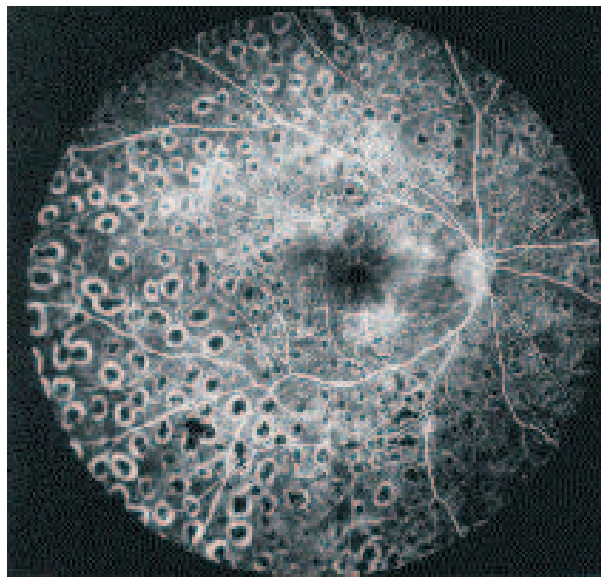


Abbildung 1.1.: *Fluoreszenz-Photographie der Netzhaut eines an Rhetinopathie erkrankten Patienten nach der Laserbehandlung. Erkennbar als dunkle Flecken mit hellen Rand sind die Orte der Argon-Laser-Applikation [Noy 92].*

kann ein Fortschreiten dieser Krankheit verhindert werden (dargestellt in Abbildung 1.1). Über 80 % der Sehfähigkeit des Patienten und insbesondere der Bereich der zentralen

Sehschärfe, der gelbe Fleck, bleiben dabei erhalten. Um von eventuellen Wetterschwankungen unabhängig zu sein, nutzte Meyer-Schickerath im weiteren Verlauf andere intensive Lichtquellen, wie ausgediente Kinoprojektoren basierend auf Xenon-Bogenlampen.

Aufgrund seiner besseren Fokussierbarkeit und der möglichen höheren Ausgangsleistungen war die Verwendung des Lasers eine logische Schlussfolgerung. So fand bereits wenige Jahre nach Realisierung des ersten Rubin-Lasers dessen Einsatz am Patienten durch Campbell und Zweng statt [Cam 63] [Zwe 64]. Mit der Neuentwicklung verschiedener Lasersysteme mit einem breitem Spektrum an verschiedenen Wellenlängen war es bald möglich, die passenden Laser für die geeignete Anwendung abzustimmen. Vor allem die Möglichkeit, im Innern des Auges ohne dessen vorherige Eröffnung zu arbeiten, ist neben dem aseptischen Arbeiten einer der großen Vorteile der Laserapplikation.

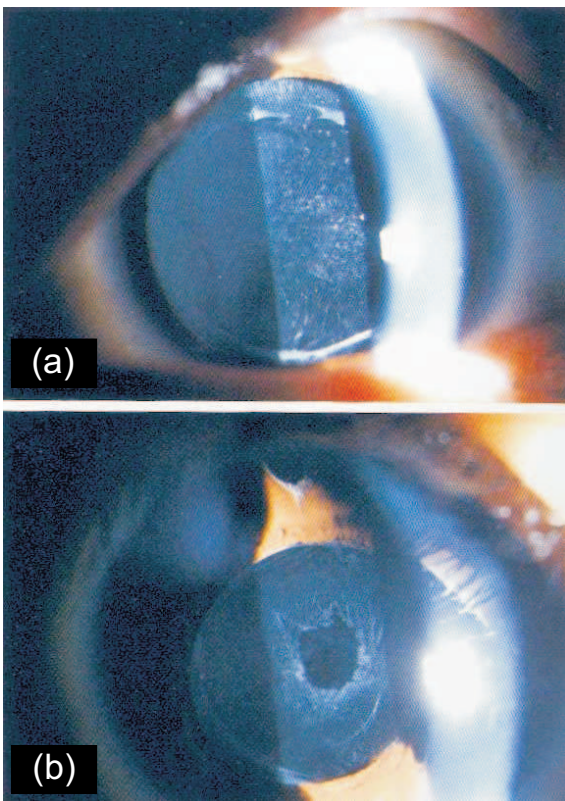


Abbildung 1.2.: *Behandlung des Nachstarrs durch Nd:YAG-Laser-Disruption, präoperativ (a) und postoperativ (b) [Noy 92]*

Eintrübung am hinteren Linsensack kommen (Abbildung 1.2.a). Durch Fokussierung der

Der erste Einsatz kurzer Pulse im Bereich der Augenheilkunde erfolgte durch Aron-Rosa zur sog. Nachstarrbehandlung [Aro 80] [Fra 81] [Kra 73]. Aron-Rosa setzte in diesem Rahmen einen gütegeschalteten Neodym-YAG-Laser ein. Patienten, die an einem Nachstarr leiden, haben sich zuvor einer sogenannten Kataraktoperation oder Behandlung des Grauen Stars unterzogen: Die opake oder stark eingetrübte Augenlinse wird mittels einer hohlförmigen Ultraschallnadel zertrümmert und abgesaugt. Der Linsensack, der die eigentliche Linse in Position hält, bleibt dabei erhalten, um anschließend die Kunstlinse in den noch intakten Linsensack einzuführen. In einigen Fällen kann es durch nicht vollständige Entfernung von körpereigenen Epithelzellen der Linse zu einer

Laserpulse aus einem Nd:YAG-Laser-System, welches Laserpulse bei 1064 nm mit Pulsdauern im ns-Bereich emittiert, wird auf dem eingetrübten hinteren Linsensack ein optischer Durchbruch gezündet. Durch die hohen Drucktransienten und ausgeprägten Kavitationseffekte folgt das Zerreißen des eingetrübten Linsensacks. Der Patient erhält nahezu augenblicklich die volle Sehfähigkeit zurück (siehe Abbildung 1.2.b).

Die Verwendung der Photodisruption im Bereich der Nachstarrbehandlung veranschaulicht verschiedene Nebeneffekte, die innerhalb der disruptiven Gewebetrennung auftreten. Einerseits ist es möglich, im Innern von für die Laserstrahlung transparenten Materialien zu schneiden, ohne darüber liegende Schichten, wie etwa die Augenhornhaut oder den vorderen Linsensack zu beschädigen. Andererseits zeigen sich bei Anwendung von ns-Pulsen erhebliche mechanische Nebeneffekte, die zum einen die Trennung des Gewebes bewirken, zum anderen jedoch empfindliche Bereiche des Auges oder die implantierte Kunstlinse beschädigen können.

Im Gegensatz dazu sind diese Nebeneffekte im Rahmen der Anwendung von ultrakurzen Pulsen zur Durchbrucherzeugung drastisch vermindert. Bedingt durch die sehr kurzen Pulsdauern wird die zum Durchbruch benötigte Schwellintensität mit erheblich geringerer Pulsenergie erreicht. Die im biologischen Gewebe einhergehenden Nebeneffekte, wie Schockwellen-Erzeugung und Kavitationsblasendynamik, skalieren mit der verwendeten Pulsenergie und nicht mit der Leistung des applizierten Pulses. Somit reduzieren sich zum Beispiel die im Rahmen der Disruption auftretenden maximalen Druckamplituden von 200 kbar bei Anwendung eines 9 ns Excimerlaserpulses auf etwa 100 bar bei Anwendung eines 30 ps Pulses, bis hin zu Werten von einigen bar bei Anwendung eines 160 fs Puls. Motiviert durch diese erheblich verminderten Begleiteffekte befassen sich verschiedene Forschergruppen seit Anfang der 90er Jahre mit der ps- und fs-Disruption. Erste Anwendungsfelder liegen im Bereich der Neurochirurgie [Loe 94], der Zahnheilkunde [Nie 94] und der refraktiven Hornhautchirurgie [Ste 89] [Nie 91].

Der klinische Einsatz von Lasern in der refraktiven Chirurgie beschränkt sich bislang auf den Argon-Fluorid-Excimer-Laser im Rahmen der sogenannten Photorefraktiven Keratektomie (PRK) beziehungsweise seit kürzerem der Laser in situ Keratomileusis (LASIK). Diese Behandlungen zielen auf eine definierte Änderung der Brechkraft des behandelten Auges durch Verdampfung von Hornhautgewebe mittels ultraviolettem Licht (bei 193 nm

Wellenlänge) ab, um Fehlsichtigkeiten dauerhaft zu korrigieren. Durch die Grenzfläche zur Luft stellt die Hornhaut des Auges, die sogenannte Kornea, mit etwa 40 Dioptrien [Kam 95] das am stärksten brechende Element des abbildenden Apparats des Auges dar. Durch zentralen Abtrag von wenigen zehn Mikrometern Hornhautgewebe kann bereits eine Brechkraftänderung von mehreren Dioptrien herbeigeführt werden.

Wie in Abbildung 1.3 dargestellt, führt die zentrale Abflachung zu einer verminderten Krümmung der Hornhautoberfläche. Dadurch wird die Fokusebene, die bei einem kurzsichtigen (myopen) Auge vor der Netzhaut liegt, nach hinten verschoben und führt somit zu einem scharfen Bild auf der Netzhaut. Bei einem weitsichtigen (hyperopen) Auge liegt diese Ebene hinter der Hornhaut. Um eine Verlagerung des Punktes des scharfen Sehens auf die Netzhaut zu erreichen, muss eine Aufsteilung der zentralen Zone des Auges erfolgen. Dies geschieht durch einen ringförmigen Abtrag um die optische Achse des behandelten Auges.

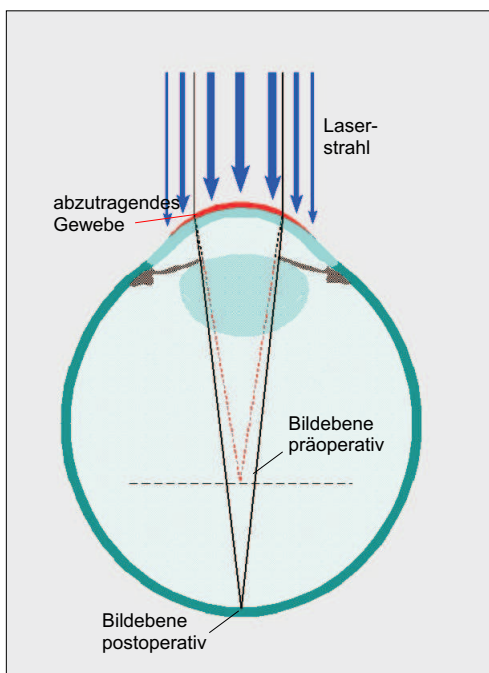


Abbildung 1.3.: *Prinzip der Photorefraktiven Keratektomie (PRK) zur Behandlung von Fehlsichtigkeiten.*

Im Rahmen der PRK-Behandlung erfolgt der Abtrag von Gewebe direkt von der Oberfläche der Hornhaut. Dabei wird neben dem kornealem Stroma auch die oberste Schicht der Hornhaut, die etwa 30-50 μm dicke Epithelschicht, entfernt. Nach der Behandlung wächst diese innerhalb von 3-7 Tagen nach und glättet eventuelle Rauigkeiten der verbleibenden Fläche. Die relativ große Wunde mit bis zu 9 mm Durchmesser führt zu einer starken Wundheilungsreaktion und einer Anschwellung der Hornhaut. Bedingt durch diese Schwellung stellt sich der endgültige refraktive Effekt der Behandlung bis zu drei Monaten nach der eigentlichen Behandlung ein. Eine Korrektur von sehr hohen Fehlsichtigkeiten verlangt das Verdampfen von einem großen Volumen an Hornhautgewebe. Dies

führt zu einer starken Wundheilungsreaktion des nachwachsenden Epithels aufgrund

der tiefen Wunde und limitiert so die Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen der PRK-Methode auf etwa 6 Dioptrien.

Die LASIK-Behandlung baut auf der PRK auf und wurde zuerst von Pallikaris realisiert [Pal 90], basierend auf ersten Untersuchungen von Barraquer [Bar 80]. Mithilfe einer mechanisch geführten Klinge, die auf das Auge aufgesetzt wird, präpariert der Chirurg einen kornealen Lappen mit etwa 10-12 mm Durchmesser und einer Dicke von 120-160 μm . Dieser Lappen wird dabei nicht vollständig abgetrennt. An einer Seite verbleibt eine Art Aufhängung, an der anschließend dieser Lappen aufgeklappt wird.

Die Excimer-Laser-Behandlung kann direkt im Innern der aufgeklappten Hornhaut erfolgen. Nach diesem intrastromalen Abtrag des Gewebes wird der Lappen wieder geschlossen. Zur Befestigung ist keine Naht vonnöten, da der Gewebelappen aufgrund von Adhäsion förmlich an das übrige Stroma gesaugt wird. Der entscheidende Vorteil dieser Behandlung ist die relativ kleine Wunde, die auf dem Auge durch die Präparation des kornealen Lappens entsteht. Im Innern des Stromas selbst findet, verglichen mit der empfindlichen Epithelschicht, wenig an Wundheilungsreaktionen statt. Der angestrebte refraktive Effekt stellt sich bereits wenige Stunden

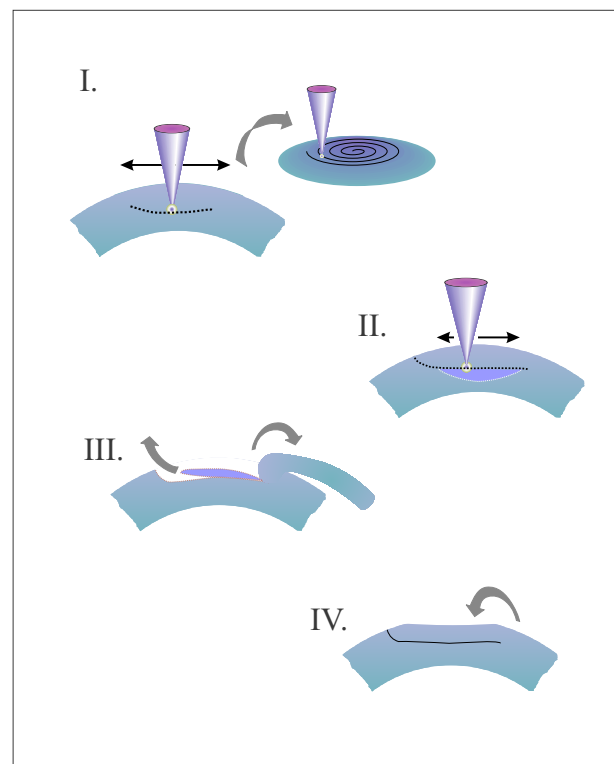


Abbildung 1.4.: Prinzip der fs-Laser in situ Keratomileusis (fs-LASIK) zur Behandlung von Fehlsichtigkeiten.

nach der Behandlung ein, eine Schwellung der Hornhaut unterbleibt. Ein weiterer Vorteil der Behandlung ist die Möglichkeit, auch sehr hohe Fehlsichtigkeiten von bis zu 10-15 Dioptrien korrigieren zu können, abhängig vom Durchmesser des behandelten Gewebes [Sei 00].

Doch bringt diese neue Technik auch Nachteile mit sich. Das mechanische Schneiden des

kornealen Lappens kann zu Komplikationen führen, wie etwa einer Beschädigung während des Schneidevorgangs bis hin zu der vollständigen Zerstörung. Es werden Komplikationsraten Bereich von 4-7 % berichtet [Kno 99], [Pet 99].

Eine Weiterentwicklung dieser Methode, in der auf das Mikrokeratom verzichtet werden kann, stellt die LASIK mittels Femtosekundenpulsen, oder kurz fs-LASIK, dar. Die Gruppe um Tibor Juhasz und Ron Kurtz stellte sie erstmals im Jahre 1997 vor [Liu 97] [Kur 98]. Auch dieses Verfahren basiert auf einer intrastromalen Gewebeentnahme, wie in Abbildung 1.4 veranschaulicht. In einem ersten Schritt werden die ultrakurzen Laserpulse entsprechend stark fokussiert, um am Ort des Fokus einen Durchbruch zu erzielen. Im Gegensatz zur Excimer-LASIK liegt die Laserwellenlänge im Nah-Infraroten, zum Beispiel bei 780 nm. Die Hornhaut ist mit einem Absorptionskoeffizienten von $\alpha = 2 \times 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$ weitgehend transparent für diese Wellenlängen. Durch Aneinandersetzen einzelner optischer Durchbrüche kann ein weniger Mikrometer breiter Schnitt im Innern der Hornhaut erfolgen. Typischerweise wird der Fokus der Laserstrahlung in einer Spirale durch die Hornhaut geführt und erzeugt so einen kreisförmigen Schnitt. In einer zweiten Spirale wird nun ein Gewebestück, das Lentikel, präpariert. Damit dieses Gewebe entnommen werden kann, wird dieser Schnitt bis an die Oberfläche der Hornhaut geführt. Anschließend kann die Hornhaut geöffnet und das präparierte Gewebestück entnommen werden. Analog zur Excimer-LASIK wird nun die Hornhaut wieder geschlossen und die Oberfläche des Lappens passt sich der neu geschaffenen Oberfläche der verbleibenden Hornhaut an und führt so zu dem gewünschten refraktiven Effekt.

Trotz der offensichtlichen Vorteile der fs-LASIK mangelt es bislang an umfassenden Untersuchungen zum Einsatz ultrakurzer Pulse in der Augen Chirurgie und im Besonderen zu deren möglichen Nebeneffekten. Vor allem bedingt durch den stark wachsenden Markt der refraktiven Chirurgie ist ein Einsatz der ultrakurzen Laserpulse in diesem Feld von höchstem Interesse. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher die Grundlagen für einen solchen Einsatz gelegt und das Anwendungspotenzial der fs-Technologie in der Augen Chirurgie evaluiert werden.

Im Folgenden wird zunächst in Kapitel 2 näher auf die verschiedenen Wechselwirkungsmechanismen von Laserstrahlung mit biologischem Gewebe eingegangen. Im Besonderen wird die in der refraktiven Chirurgie zur Zeit dominierende Laserablation vorgestellt

und der Unterschied zum Mechanismus der Photodisruption herausgearbeitet. Neben der Veranschaulichung des Begriffes Photodisruption wird der entscheidende Einfluss der Pulsdauer näher erläutert.

In Kapitel 3 wird der zur Gewebetrennung führende optische Durchbruch und dessen Entstehungsmechanismen behandelt. Vor allem die nichtlinearen Absorptionsmechanismen und die zeitliche Entwicklung der entstehenden freien Elektronen werden diskutiert. Neben der Absorption der ultrakurzen Pulse spielen auch weitere Effekte bei Propagation durch Medien eine entscheidende Rolle. Im zweiten Teil von Kapitel 3 wird daher der nichtlineare Brechungsindex und entstehende Konsequenzen wie Selbstphasenmodulation, Selbstfokussierung und Kontinuumserzeugung vorgestellt.

In Kapitel 4 werden die in dieser Arbeit verwendeten Lasersysteme, deren Aufbau und zugrunde liegenden Mechanismen zur Kurzpulserzeugung und dessen Verstärkung vorgestellt. Des Weiteren wird das verwendete Lasersystem hinsichtlich Pulsdauer und Spektrum durch Autokorrelationsmessungen und spektrale Analysen charakterisiert.

Im Rahmen einer ersten Anwendung von ultrakurzen Pulsen in wässrigen Medien beschäftigt sich Kapitel 5 mit grundlegenden Studien an Wasser und Gelatine-Gelen. Neben der Eruiierung geeigneter Fokusgeometrien und Parameter, wie Laserpulsenergie und Pulsdauer, werden Nebeneffekte wie Kavitationsblasendynamik und entstehende Druckwellen näher untersucht. Zusätzlich werden gaschromatographische Messmethoden zur Analyse entstehender gasförmiger Substanzen vorgestellt und genutzt.

Im Hinblick auf einen Einsatz von fs-Pulsen in der refraktiven Chirurgie wird in Kapitel 6 zuerst die Applikationseinheit, bestehend aus Scanner und Fokussieroptik, erläutert und hinsichtlich eines Einflusses auf ultrakurze Pulse näher charakterisiert. In enukleierten Schweineaugen werden erste chirurgische Eingriffe vorgenommen und bezüglich ihrer Schnittqualität und Präzision über histo-pathologische Analysen optimiert. Neben den bereits in Kapitel 5 angesprochenen Nebeneffekten, wie Druckwellen und Photodissoziation, werden auch weitere nichtlineare Effekte wie Erzeugung höherer Harmonischer und Selbstfokussierung näher diskutiert.

Kapitel 7 stellt mit einem Einsatz der ultrakurzen Laserpulse am lebenden Tier den Abschluss der vorliegenden experimentellen Arbeit dar. Es wird das erfolgreiche Präpa-

rieren von intrastromalen Lentikeln und kornealen Lappen vorgestellt, bis zu 28 Tage postoperativ beobachtet und histo-pathologisch hinsichtlich entstehender Wundheilungsreaktionen untersucht.

Es folgt in Kapitel 8 eine Wertung der Arbeit mit anschließendem Ausblick.

Im Anhang findet sich neben einer näheren Beschreibung der Anatomie von Hornhaut und Auge eine kurze Beschreibung der verwendeten histologischen Techniken sowie eine Designstudie eines möglichen klinischen Lasersystems.

2. Wechselwirkung von Laserstrahlung mit biologischem Gewebe

2.1. Überblick

Die Art der Laser-Gewebe-Wechselwirkung teilt sich je nach Intensität und Einstrahlungsdauer der Laserstrahlung in fünf verschiedene Prozesse auf (siehe Abbildung 2.1). In den Bereichen niedriger Laserintensitäten und langer Einstrahlungsdauer bis hin zu 10^4 Sekunden wird das Wechselwirkungsbild von der sogenannten Photochemie geprägt. Die Lichtintensitäten liegen dabei typischerweise im Bereich von etwa $1 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$. Durch Applikation von Laserlicht werden photochemische Prozesse wie Reaktionen mit Makromolekülen oder Gewebe induziert. Im Bereich der Photodynamischen Therapie (PDT) werden beispielsweise toxische Reaktionen von Farbstoffmolekülen zur Tumorbekämpfung genutzt. Dabei werden Farbstoffe, sogenannte Photosensitizer, in den Körper des behandelten Patienten injiziert. Diese lagern sich vornehmlich in den Tumorzellen an beziehungsweise besitzen eine größere Verweilzeit in diesen Zellen. Durch Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge werden in den Farbstoffmolekülen chemische Reaktionen induziert, die zur Freisetzung oder Bildung von Radikalen oder anderen Zellgiften führen und somit das umliegende Gewebe zerstören. Der Ort der Behandlung wird dabei hauptsächlich durch die selektive, lokale Absorption der Farbstoffe und durch die Lichtverteilung im Gewebe festgelegt.

Die ersten Anwendungen von Photosensitizern in der Tumorthherapie wurden bereits 1903 von Tappeiner und Jesionek berichtet [Tap 03]. Mittels endoskopischer Lichtführung ist

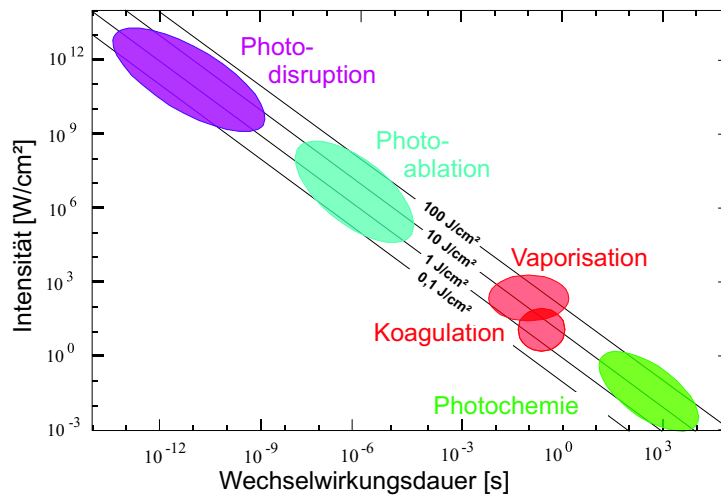


Abbildung 2.1.: *Bereiche der Laser-Gewebe-Wechselwirkung für verschiedene Einwirkzeiten und Laserintensitäten [Lub 94] [Bou 86].*

seit den 70er Jahren auch eine Behandlung von schwer zugänglichen beziehungsweise nicht operablen Tumoren möglich [Kel 76]. Ein weiteres einfaches Beispiel eines photochemischen Prozesses ist die Photosynthese zur Umsetzung der Sonnenenergie in lebenden Organismen.

Ein noch nicht vollständig geklärt beziehungsweise kontrovers diskutierter Bereich der Photochemie ist die sogenannte Biostimulation, deren Ziel die Anregung oder Steigerung bestimmter intrazellulärer Stoffwechselprozesse durch Lichteinstrahlung sehr geringer Intensität im Bereich von 1-5 mW ist. Die Wellenlänge des eingestrahlten Lichts liegt dabei meist im Nahinfrarot-Bereich aufgrund der damit verbundenen hohen Eindringtiefe in biologisches Gewebe und der geringen Streuung. Erfolgreich durchgeführte Studien reichen dabei von Gebieten wie Steigerung des Haarwachstums [Mes 68] über beschleunigte Wundheilung [Bru 84] [Mes 71] bis hin zur Schmerztherapie [Car 90]. Dem gegenüber stehen jedoch nahezu identische Studien mit negativen Befunden [Hun 84] [Stru 88] [Lun 87].

Beginnend bei Lichtintensitäten von $1 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ bis hin zu $10^6 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ und Bestrahlungsdauern von Millisekunden bis zu einigen Sekunden spricht man von dem thermischen Wirkungsbereich der Laserstrahlung. Die thermische Wirkung des Lasers äußert sich dabei durch Koagulation beziehungsweise bei höheren Intensitäten durch Vaporisation des bestrahlten Gewebes. Die absorbierte Laserstrahlung wird dabei größtenteils in Erwärmung und

unter Umständen zur Verdampfung des Gewebes umgesetzt. Je nach gewählter Laserwellenlänge, Gewebetyp und damit verbundener Eindringtiefe kann die thermisch geschädigte Gewebezone um den Ort der Laserbehandlung erzielt werden. Innerhalb bestimmter chirurgischer Einsätze des Lasers, beispielsweise in der Orthopädie, ist ein blutloses Schneiden von Vorteil, in dessen Verlauf durch die thermisch bedingte Koagulationszone des Lasers die durchtrennten Blutgefäße sofort wieder verschweißt werden. Die präziseste und mit minimaler Schädigung verbundene Laserbearbeitung von Gewebe lässt sich jedoch mit gepulsten Lasern erreichen, die im Bereich der Photoablation oder Photodisruption arbeiten. Aufgrund der Relevanz zu dem in dieser Arbeit erfolgten Untersuchungen werden diese beiden Bereiche der Laser-Gewebe-Wechselwirkung in den folgenden Abschnitten separat erläutert.

2.2. Photoablation

Die Photoablation wurde erstmals im Jahre 1982 von Srinivasan und Mayne-Banton beschrieben. Die Schwellwerte zum Erreichen der Ablation liegen bei $10^7 - 10^8 \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ verbunden mit Laserpulsdauern im ns-Bereich. Während Srinivasan unter der von ihm verwendeten Bezeichnung der photoablativen Dekomposition den Abtrag von Gewebe oder Polymeren mittels gepulster UV-Laserstrahlung verstand, wurde relativ schnell erkannt, dass ein der UV-Ablation gleichwertiger Abtrag auch durch Applikation gepulster Nah-Infrarot-Laserstrahlung erzielt werden kann. Daher etablierte sich allgemein für einen extrem schonenden und präzisen Abtrag der Begriff der Photoablation. Der zugrunde liegende Mechanismus kann daher durchaus unterschiedlich sein, da zum Beispiel im Bereich der UV-Photoablation der Abtrag durch direktes Aufbrechen der Molekülbindungen, i.e. Photolyse, stattfindet. Im Bereich der Nah-Infrarot-Laserablation hingegen geht man von einer explosionsartigen Verdampfung des im Gewebe befindlichen Wassers aus. Die Definition des Ablation-Begriffes vollzieht sich daher weniger über die Wechselwirkungsmechanismen als über die Phänomenologie des erzielten Ergebnisses und die dafür benötigten Laserparameter [Lub 94].

Um eine angestrebte Präzision im Mikrometerbereich verbunden mit thermischen Nekrosezonen mit Ausdehnungen ebenfalls im Bereich von $1-10 \mu\text{m}$ zu erzielen, ist die Wahl

der Laserwellenlänge von entscheidender Bedeutung, da diese über die spezifische Eindringtiefe des verwendeten Lasers für den jeweils bearbeiteten Gewebetyp festgelegt wird (siehe Abbildung 2.2).

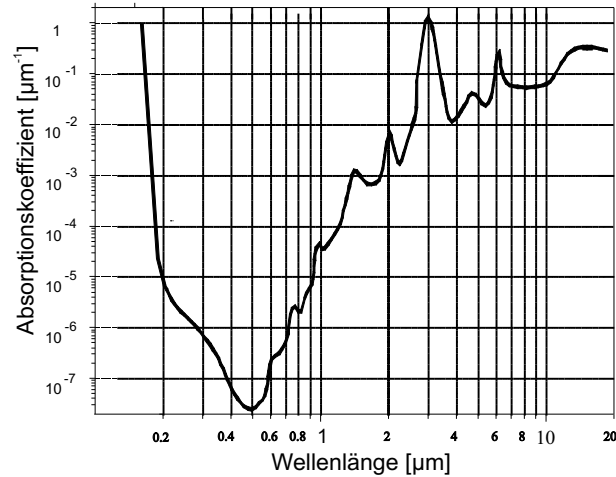


Abbildung 2.2.: Absorptionskoeffizienten von Wasser für verschiedene Wellenlängen nach [Hal 73].

Im UV-Bereich eignet sich daher vor allem der Excimer-Laser bei 193 nm (ArF-Excimer) von Gewebe. Sowohl Wasser, aus dem Gewebe typischerweise zu über 70 % besteht [Duc 70], als auch Proteine und Melanin besitzen im UV-Bereich eine extrem hohe Absorption mit einer damit verbundenen Eindringtiefe von unter 10 μm . Der in frühen Phasen der Photoablation eingesetzte KrF-Excimer-Laser bei 248 nm wurde aufgrund der Karzogenität seiner Strahlung als ungeeignet erkannt. Die verminderte Karzogenität des ArF-Excimerlasers wird auf die sogenannte Zell-Abschirmung (engl. *cell-shielding*) der Zellmatrix zurückgeführt, die bei dieser Wellenlänge bereits so stark absorbiert, dass die UV-Strahlung den Zellkern nicht mehr erreichen und somit keine Mutationen herbeiführen kann [Gre 87]. Eine vergleichbar hohe Absorption im Gewebe lässt sich im Bereich der Nah-Infrarot-Laser um 3 μm erreichen, bedingt durch den extrem hohen Absorptionskoeffizienten von Wasser in diesem Bereich. Festkörperlaser auf Erbium- oder Thulium-Basis ermöglichen daher ebenfalls eine Gewebearbeitung mit einer dem Excimerlaser vergleichbaren Präzision [Lub 94].

Neben der durch die lineare Absorption bedingten Eindringtiefe der Laserstrahlung kommt über die Laserpulsdauer ein weiterer Parameter zum Tragen, durch den die thermische

Schädigungszone während der Photoablation beeinflusst werden kann. Um einen Wärmetransport in benachbarte Gebiete im Gewebe während der Applikation eines Laserpulses zu verhindern, sollte die Dauer des Laserpulses kürzer sein als die thermische Relaxationszeit im Gewebe [Lub 94]. Bei akzeptablen thermischen Nekrosezonen von $1 - 10 \mu\text{m}$ ergibt sich in wasserreichen Gewebetypen eine typische Laserpulsdauer von $1 - 100 \mu\text{s}$.

Neben der rein thermischen Wirkung treten bei der Photoablation weitere Nebeneffekte in Erscheinung. Bedingt durch die hohen Energiedichten und der nahezu instantanen Verdampfung des Gewebes treten vornehmlich auch akustische Effekte in Erscheinung wie die Ausbildung von Schock- und Schallwellen. Durch die explosive Aufheizung und darauf folgende Expansion des Gewebes kommt es zur Ausbildung einer Schallwelle und unter bestimmten Umständen zur Entstehung einer Schockfront. Durch die hohe Dämpfung im Gewebe, hervorgerufen durch Viskosität und Wärmeverluste, haben diese Phänomene eine Reichweite von etwa einem Millimeter im Gewebe.

Zusätzlich zu den möglichen Schädigungen im subzellulären Bereich, deren Schwellen mit Werten von 1 bis 10 MPa relativ hoch liegen, sowie möglichen Schäden an der Kollagenmatrix mit Schwellen um 3000 MPa, liegt das bei weitem höchste Schädigungspotenzial einer akustischen Welle im Passieren von einer Grenzfläche zweier Medien im Gewebe mit unterschiedlicher akustischer Impedanz. Eine solche Grenzfläche stellt zum Beispiel die Endothelschicht im Auge dar, die am Übergang des Hornhautgewebes zu der vorderen Augenkammer liegt, siehe Abschnitt A. Maximale Belastungsgrenzen liegen Untersuchungen zufolge mehr als eine Größenordnung unter den zuvor angegebenen Werten des zellulären Bereichs [Lub 94]. Ein weiterer Nebeneffekt der Laserablation mittels Excimerlaser ist die auftretende Sekundärstrahlung, die Wellenlängen von 200 nm bis hinein ins Nah-Infrarot umfasst [Lub 94]. Die Intensitäten der auftretenden Sekundärstrahlung sind mit Umwandlungseffizienzen von bis zu einem Promille zwar relativ hoch, lassen aufgrund des relativ zellkernarmen Hornhautgewebes eine nichtkarzinogene Bearbeitung desselbigen jedoch sicher erscheinen. Zudem konnte bislang in keinen Tierexperimenten beziehungsweise klinischen Anwendungen eine karzinogene Wirkung des ArF-Excimerlasers nachgewiesen werden.

Verursacht durch die sehr schnelle Aufheizung des Mediums oder des Gewebes kann es innerhalb der Photoablation in wässrigen Medien zur Ausbildung einer Kavitationsbla-

se kommen. Durch den Temperaturanstieg am Ort der Laserabsorption dehnt sich das Gewebe aus und reißt auf. Ein dampfgefüllter Hohlraum, eine Kavitationsblase, entsteht (siehe Abbildung 2.3). Dieser Hohlraum dehnt sich über einen Gleichgewichtsradius hinaus aus, erreicht einen maximalen Durchmesser und kollabiert wieder. Dieser Vorgang kann sich in mehreren Oszillationen wiederholen.

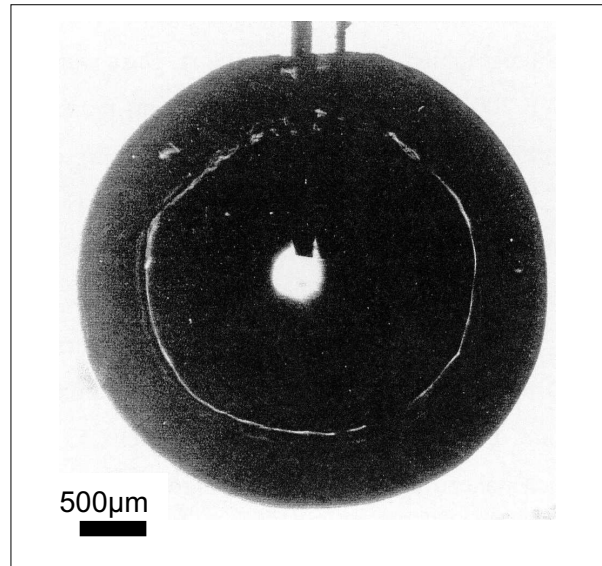


Abbildung 2.3.: Kavitationsblase innerhalb von Wasser, 130 μs nach Applikation eines 3 mJ Erbiumlaserpulses [Lub 94].

Diese Blasen können unter Umständen Abmessungen im Bereich von einigen Millimetern erreichen, d.h. also Werte, die weit über der angestrebten Präzision der Photoablation liegen. Dem Phänomen der Kavitation kommt daher besondere Beachtung bei Applikation von Laserpulsen im wässrigen biologischen Gewebe zu. Insbesondere in der Nähe von Grenzflächen kann der Effekt der Kavitation durch sogenannte Jetbildung zu einer erheblicher Schädigung des Gewebes führen [Vog 96]. Die Kavitation tritt nicht nur im Bereich der Photoablation in Erscheinung, sondern auch im Rahmen der Photodisruption, welche im folgenden Abschnitt beschrieben wird. Zusammenfassend stellt die Ablation bereits ein sehr präzises mit μm -Genauigkeit verbundenes Instrument dar, welches sich aufgrund des linearen Absorptionsmechanismus und der Kavitationseffekte vor allem für eine oberflächliche Anwendung eignet. Um innerhalb transparenter Medien zu arbeiten, ist die Photodisruption geeigneter, wie bereits in Kapitel 1 angedeutet.

2.3. Photodisruption

Der Bereich der Photodisruption grenzt sich von den übrigen Bereichen der Laser-Gewebe-Wechselwirkung durch seinen veränderten Absorptionsmechanismus sehr klar ab. So lassen sich die drei bereits vorgestellten Gebiete der Photochemie, der Koagulation und der Photoablation auf eine lineare Absorption zurückführen. Der Bereich, in dem die Strahlung eines Laserpulses wirken kann, ist eindeutig durch die Absorptionseigenschaften des Mediums festgelegt. Der Mechanismus der Photodisruption hingegen basiert auf nicht-linearer Absorption. Der lineare Absorptionskoeffizient spielt insbesondere im ps- und fs-Bereich eine vernachlässigbare Rolle. Damit ein Übergang von linearer zu nichtlinearer Absorption stattfinden kann, muss die Intensitätsdichte der Laserstrahlung im Medium eine gewisse Schwelle übersteigen. Im Falle von dielektrischen Medien wie zum Beispiel Wasser liegt diese im Bereich von $10^{10} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ [Bir 77].

Diese Schwelle lässt sich sowohl mit gütegeschalteten Lasern im ns-Regime als auch mit modengekoppelten Lasern im ps- und fs-Regime erreichen. In allen Fällen findet ein optischer Durchbruch statt. Es bildet sich am Ort des Laserfokus ein Plasma, die Atome werden teilweise ionisiert und es entstehen Dichten an freien Elektronen im Bereich von 10^{18} - 10^{22} cm^{-3} [Noa 98]. Lediglich in der Initialisierung findet sich ein Unterschied: Bei Einsatz von ns-Pulsen werden zu Beginn der Plasmazündung durch die lineare Absorption erste freie Initialelektronen (engl. *lucky electrons*) erzeugt, die als Startmechanismus für die Plasmazündung dienen. Mithilfe von modengekoppelten Lasern im ps- und fs-Bereich ist es im Gegensatz dazu möglich, mit Leistungsdichten von mehr als $10^{12} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ selbst in völlig transparenten Medien ein Plasma zu zünden, da die benötigten freien Elektronen oder auch Saat-Elektronen durch Multiphotonenionisation erzeugt werden. Das Prinzip der nichtlinearen Absorption wird im folgenden Kapitel noch einmal ausführlich behandelt.

Nach Ausbildung des Plasmas, welches Temperaturen von bis zu 15.000° C erreichen kann [Bir 77], findet innerhalb einiger Pikosekunden ein Energietransfer von dem aufgeheizten Elektronengas an die schweren Ionen und Atome statt [Nol 99a]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die spezifische Wärme der Atome um ein Vielfaches größer ist als die des Elektronengases. Die Temperatur des Materials ist von daher bei weitem nicht so

hoch, wie die des aufgeheizten Plasmas. Im Falle der Anwendung von ns- und ps-Pulsen findet eine kontinuierliche Aufheizung des Plasmas über die gesamte Pulsdauer statt, da schon während des andauernden Laserpulses Energie vom Plasma an die Atome abgegeben wird. Zusätzlich absorbiert das Plasma weitere Laserstrahlung und heizt sich so weiter auf. Dieser Effekt, dass ein Teil des Laserpulses von dem entstandenen Plasma absorbiert wird, wird als Plasma-Abschirmung (engl. *plasma-shielding*) bezeichnet, da ein Teil der Laserenergie nicht mehr im Material deponiert wird. Bei Applikation von Pulsdauern unter 10 ps kann dieser Effekt unterdrückt werden, da das Plasma sich noch nicht voll entwickelt hat [Nol 99a]. Die maximale Temperatur des Plasmas lässt sich bei Pulsdauern im ns- und ps-Bereich über das Maximum des Spektrums des abgestrahlten Plasmaleuchtens bestimmen. Geht man von der Charakteristik eines schwarzen Strahlers zu dieser Berechnung aus, so liegen die Temperaturen typischerweise zwischen 6.000 K und 10.000 K [Sto 95]. Im Bereich der fs-Pulse konnte bislang experimentell kein Plasmaleuchten festgestellt werden.

Durch die sehr schnelle Energiedeposition ist der Ort der Laserwechselwirkung auf die unmittelbare Umgebung des Laserfokus begrenzt. Bedingt durch diese nahezu instantane Aufheizung kommt es zu einer explosionsartigen Expansion des Materials. Da die Geschwindigkeit einer sich ausbreitenden Dichteschwankung im Gebiet der höchsten Dichte am größten ist, breitet sich das Maximum der Druckstörung am schnellsten aus und es entwickelt sich eine Stoßwelle mit maximalen Druckamplituden von bis zu 1 GPa [Vog 96]. Bereits nach wenigen zehn Mikrometern wird die sich mit Überschallgeschwindigkeit ausbreitende Stoßfront zu einer akustischen Welle gedämpft und breitet sich mit Geschwindigkeiten im Bereich der Schallgeschwindigkeit von etwa 1.500 m/s aus [Fuj 85]. Bereits einige hundert Mikrometer vom Ort des Durchbruch lässt sich der für eine akustische Welle typische $1/r$ -Abfall beobachten, die Transiente befindet sich bereits im Fernfeld beziehungsweise der *Fraunhofer-Zone* des Schallfeldes [Ray 77] [Sut 84].

Wie im Falle der Photoablation kommt es in wässrigen Medien bei der durch die Wärmedeposition bedingten lokalen Aufheizung und Gaserzeugung zur Ausbildung eines dampfgefüllten Hohlraums, einer Kavitationsblase. Im Falle von Festkörpern kann es zu Rissbildung beziehungsweise zur Bildung von Hohlräumen mit an den Wänden deutlich erhöhter Dichte kommen [Sch 00].

Parameter	ns-Regime	ps-Regime	fs-Regime
Schwellintensität [$\times 10^{11} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$]	0,05 ¹	0,5..1 ¹	5..10
Fluence [$\frac{\text{J}}{\text{cm}^2}$]	10..100 ³	2..10 ^{2, 3}	1..3
Kavitationsblasenradius [μm]	700..2500 ⁴	70..140 ⁴	< 80
max. Druckamplituden in 1 mm Abstand vom Fokus [bar]	100..500 ¹	10-100 ⁵	<4
therm. Schädigungszone	< 1 μm ⁴	< 1 μm ⁶	< 200 nm
Konversion von Laserenergie in Kavitationseffekte [%]	22,5 ⁷ (6 ns)	11 (6 ps)	0,011-3,0 ⁷

Abbildung 2.4.: *Typische Parameter der Photodisruption im Gewebe für verschiedene Laserpulsdauern.*

Da die Größe der ausgebildeten Kavitationsblase mit der eingebrachten Energie skaliert, erreichen typische Blasen zum Beispiel innerhalb der Anwendung eines 76 ns Pulses bis zu 2,5 mm Durchmesser im Gegensatz zu 44 μm bei Applikation eines 100 fs-Pulses (Tabelle 2.4). Entscheidend ist einerseits die deutlich geringere Energie, die bei den ultrakurzen Pulsen zur Durchbrucherzeugung aufgebracht werden muss. Andererseits vermindert sich aber auch, bedingt durch die effizientere Energiedeposition aufgrund reduzierter Plasmaabsorption, die in mechanische Energie konvertierte Laserpulsenergie: Bei Applikation eines 76 ns Pulses beträgt dieser Prozentsatz noch um 22 % im Gegensatz zu nur etwa 10 % im Bereich einiger Pikosekunden [Noa 98]. Bei Anwendung von fs-Pulsen lässt sich dieser Bruchteil noch wesentlich reduzieren, wie im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 2.4 fasst diese verminderten Nebeneffekte bei reduzierter Pulsdauer zusammen. Sowohl akustische Phänomene als auch Kavitationseffekte sind mit der Anwendung ultra-

¹[Vog 98a]

²[Nie 93]

³[Loe 94]

⁴[Vog 93]

⁵[Vog 96]

⁶[Hop 93]

⁷[Noa 98]

kurzer Pulse vermindert, was in einer deutlich höheren Präzision der Gewebearbeitung resultiert.

Zusammenfassend lässt sich somit der Einfluss der Pulsdauer als maßgeblich bei Anwendung der Photodisruption zur minimal-invasiven Behandlung von biologischem Gewebe benennen. Zum einen sind die mechanischen Nebeneffekte, wie Druck- und Stoßwellenabstrahlung im Ultrakurzpuls-Regime deutlich reduziert und die auftretenden Kavitationsblasen hinsichtlich ihres Durchmessers entscheidend verringert. Zum anderen gestalten sich die Vorgänge der Energiedeponierung wesentlich effizienter, was sich einerseits in den geringen thermischen und mechanischen Nebenwirkungen niederschlägt, andererseits eine deutlich schärfer definierte Schwelle für die Durchbrucherzeugung bedeutet. Zu beachten sind jedoch der stärkere nichtlineare Charakter der Photodisruption bedingt durch die sehr hohen Spitzenintensitäten, auf welche in den folgenden Untersuchungen noch speziell eingegangen wird.

3. Propagation von ultrakurzen Pulsen in transparenten Medien

3.1. Überblick

Durch die hohen Spitzenintensitäten wird die Propagation und Wechselwirkung der ultrakurzen Laserpulse mit Materie durch nichtlineare Prozesse dominiert. Bestimmend sind vor allem die nichtlineare Absorption und der nichtlineare Brechungsindex. Allein durch die veränderten Absorptionsmechanismen wird ein effektives Bearbeiten von insbesondere transparenten Materialien erst möglich. Zusammen mit der zunehmenden Bedeutung des nichtlinearen Brechungsindex bei höheren Intensitäten geht eine Reihe von Begleiteffekten wie Selbstphasenmodulation, Selbstfokussierung und Kontinuumserzeugung mit der Applikation von ultrakurzen Laserpulsen einher. Die folgenden Abschnitte befassen sich daher zuerst eingehender mit den verschiedenen Absorptionsmechanismen und der Erzeugung von freien Elektronen beziehungsweise der Entstehung und zeitlichen Entwicklung von Elektronenplasmen. Darauf folgend wird der nichtlineare Teil des Brechungsindex näher beschrieben und erläutert. Anschließend werden daraus resultierende Effekte wie Selbstfokussierung, Selbstphasenmodulation, Gruppengeschwindigkeitsdispersion und Kontinuumserzeugung eingehender betrachtet.

3.2. Nichtlineare Absorption und Optischer Durchbruch

Um innerhalb von für die Laserstrahlung transparenten Medien eine zur Bearbeitung ausreichende Energiedeposition zu erreichen, muss die Intensität des Laserpulses eine bestimmte Schwelle überschreiten und zur nichtlinearen Absorption der Laserstrahlung führen. Diese Intensitätsschwelle liegt bei Wasser, aus dem die Hornhaut zu 75-80 % [Duc 70] besteht, bei Werten oberhalb von $10^{11} \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$ [Vog 98a]. Diese nichtlineare Absorption kann dabei durch zwei mögliche Mechanismen geschehen und jeweils zur Ionisation des Mediums führen.

3.2.1. Multi-Photonen-Ionisation

Durch die gleichzeitige Absorption von mehreren Photonen eines Atoms beziehungsweise eines Moleküles, wobei die zur Ionisation nötige Energie durch die Summe der einzelnen Photonenenergien überschritten wird, kommt es zur sogenannten Multi-Photonen-Ionisation (MPI) wie in Abbildung 3.1 veranschaulicht.

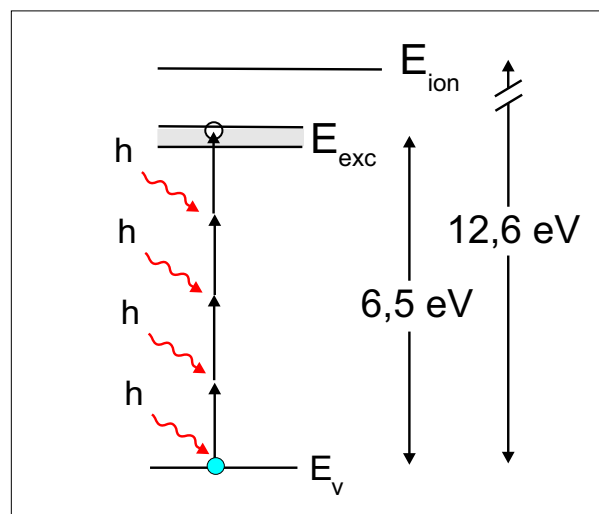


Abbildung 3.1.: Prinzip der Multi-Photonen-Ionisation in Wasser. Das Excitonenband, in das die Elektronen durch MPI angeregt werden, liegt mit 6,5 eV deutlich unter der Ionisationsenergie von 12,6 eV nach [Maa 99].

Im Falle von Wasser liegt die Ionisationsenergie bei $E_{ion}=12,6 \text{ eV}$ [Wil 76]. In der kondensierten Phase senkt sich diese Grenze nachweislich auf $E_{ion}=6,5 \text{ eV}$. Die Elektronen

sind nach Aufnahme der Ionisationsenergie nicht vollkommen frei, sondern werden in ein Excitonenband angehoben und entsprechend als quasi-frei bezeichnet. Durch Wechselwirkung der Elektronenorbitale 2s und 2p des Sauerstoffs und des 1s-Orbitals der Wasserstoffatome werden die Zustände im flüssigen Zustand von Wasser verbreitert und überlappen zu Bändern, siehe Abbildung 3.1. In eben diese Bänder gelangen die Elektronen bei Aufnahme von 6,5 eV. Wasser wird aufgrund der Existenz einer Bandlücke und eines Leiterbandes als amorpher Halbleiter behandelt. Die von Williams theoretisch so abgeleitete verminderte Ionisationsenergie [Wil 76] konnte von ihm ebenfalls durch Messungen bestätigt werden. Die resultierende Ionisationswahrscheinlichkeit für eine Multiphotonenabsorption ist proportional zu I^k , wobei I die Intensität des Lichtfeldes ist und k die minimale Anzahl von Photonen, die gleichzeitig absorbiert werden müssen, so dass gilt:

$$(3.1) \quad k \cdot h\nu > E_{ion}$$

Es bezeichnen dabei h das Plancksche Wirkungsquantum und ν die Frequenz der Photonen. Die benötigte Anzahl von Photonen bei Annahme einer Laser-Wellenlänge von 780 nm ergibt sich daher für Wasser zu $k = 4$, die Ionisationswahrscheinlichkeit geht entsprechend mit I^4 .

Bei steigender Intensität ist mit einem verstärkten Auftreten der MPI zu rechnen. Ein detaillierteres Bild der Multiphotonenionisation wurde von Keldysh vorgeschlagen [Kel 65]. Keldysh unterscheidet, ob das Elektron durch Aufnahme mehrerer Photonen vollkommen ionisiert wird oder ob es nur soweit in seinem Bindungspotential angehoben wird, bis es durch Tunneln befreit werden kann. Zur Unterscheidung der verschiedenen Fälle führt er den sogenannten Keldysh-Parameter γ ein:

$$(3.2) \quad \gamma = \frac{\nu}{e} \sqrt{\frac{m c n \epsilon_0 E_{ion}}{I}}$$

Dabei sind ν die Laserfrequenz, I die Laserintensität am Ort des Fokus, e und m Ladung und Masse des Elektrons, c die Lichtgeschwindigkeit, ϵ_0 die Dielektrizitätskonstante und n der Brechungsindex des Mediums. Unterschieden werden drei Fälle:

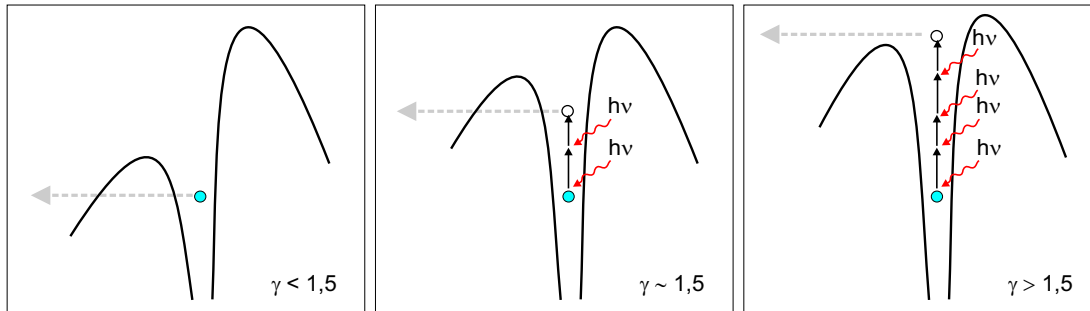


Abbildung 3.2.: Verschiedene Vorgänge zur Ionisation durch starke Laserfelder nach Keldysh, zur Unterscheidung wird der Keldysh-Parameter γ herangezogen nach [Sch 00].

$\gamma < 1,5$

Im Falle eines kleinen Keldysh-Parameters wird der Coulomb-Wall des Atoms so weit herabgesenkt, dass Tunnelionisation auftritt. Durch das abgesenkte Coulomb-Potential tunnelt das Elektron, um frei beziehungsweise quasi-frei zu werden.

$\gamma \approx 1,5$

Liegt der Keldysh-Parameter um 1,5 wird ebenfalls der Coulomb-Wall durch das intensive Laserfeld herabgesenkt, zusätzlich begleitet von Multiphotonenabsorption. Das Elektron nimmt dabei jedoch nicht die gesamte Ionisierungsenergie auf, sondern gelangt schließlich wieder durch Tunneln in das Excitonen-Band beziehungsweise aus dem Coulomb-Potential heraus.

$\gamma > 1,5$

Im Falle von dominierender Multiphotonenabsorption kann die Befreiung des Elektrons vollkommen ohne Tunnelprozesse vonstatten gehen. Keldysh erwartet dieses für einen Wert von Gamma größer 1,5. Wie zuvor bereits geschildert, wird eine der Bandlücke entsprechende Anzahl von Photonen simultan absorbiert und so das Elektron befreit.

Im Falle von Wasser liegt die Bandlücke E_{ion} wie oben angegeben bei 6,5 eV, ein 180 fs-Laserpuls mit einer Pulsenergie von 1 μJ bei einer Wellenlänge von 780 nm und einer Fleckgröße von $\omega_0 = 5 \mu\text{m}$ liefert einen Keldysh-Parameter von $\gamma = 3,28$. Der dominierende Ionisationsmechanismus von gebundenen Elektronen ist daher die Multiphotonenabsorption. Sie trägt bei ultrakurzen Laserpulsen entscheidend zur Erzeugung initialer

freier Elektronen bei.

3.2.2. Kaskaden-Ionisation

Andererseits können bereits vorhandene freie oder quasi-freie Ladungsträger durch Absorption von inverser Bremsstrahlung so weit beschleunigt werden, dass sie durch Kollision mit anderen Atomen ihrerseits diese ionisieren können (Abbildung 3.3). Voraussetzung ist dabei das Vorhandensein eines dritten Partikels, um bei der Absorption der inversen Bremsstrahlung die Impulserhaltung zu gewährleisten. Die freien Elektronen, häufig auch als glückliche Elektronen (engl. *lucky electrons*) oder Saat-Elektronen (engl. *seed-electrons*) bezeichnet, können einerseits im Medium bereits vorhanden sein oder durch MPI oder lineare Absorption erzeugt werden.

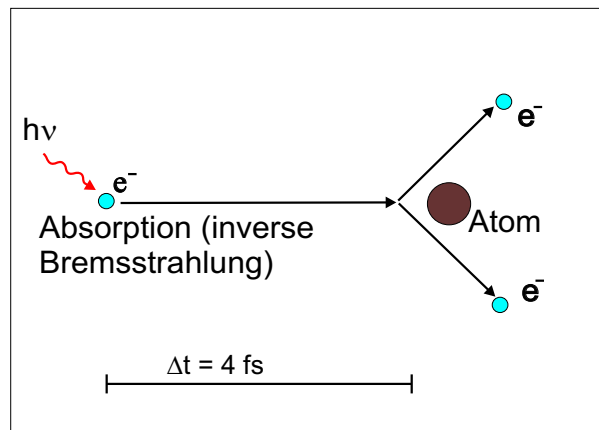


Abbildung 3.3.: *Prinzip der Kaskaden-Ionisation. Durch Absorption von inverser Bremsstrahlung wird das Elektron soweit beschleunigt, dass es weitere Atome ionisieren kann nach [Maa 99].*

Da die Ionisation eines Atoms durch die Absorption inverser Bremsstrahlung eines freien Elektrons im Resultat zwei freie Elektronen zur Folge hat, die ihrerseits wiederum weitere Atome ionisieren können, spricht man von Kaskadenionisation oder kurz KI, da bei ausreichend lange anhaltendem Lichtfeld eine Art Ionisationslawine entsteht. Die Zeit, die für einen solchen Ionisationsprozess benötigt wird, ergibt sich aus der Stoßrate eines Elektrons, da nur bei der Kollision des Elektrons mit einem anderen Teilchen eine Absorption auftreten kann. Für Wasser findet sich in der Literatur eine Zeit von $t_{\text{Stoß}} = 1 \text{ fs}$ [Fen 97]

[Vog 98a]. Entsprechend ergibt sich für die gesamte Dauer einer Ionisationskaskade t_{KI} mit einer Anzahl von $k = 4$ Photonen zu $t_{KI} = 4$ fs.

Da an dem einzelnen Absorptionsprozess jeweils ein freies Elektron und ein Photon beteiligt sind, ergibt sich die resultierende Absorptionswahrscheinlichkeit als proportional zur Dichte an freien Elektronen ρ und als proportional zur Laserintensität I .

3.2.3. Zeitliche Entwicklung der Dichte freier Elektronen

Die zeitliche Entwicklung der durch MPI und KI erzeugten freien Elektronen $\rho(t)$ kann durch eine Ratengleichung beschrieben werden [Noa 98]:

$$(3.3) \quad \frac{d\rho(t)}{dt} = \eta_{MPI}(I, t) + \eta_{KI}(I, t) \cdot \rho(t) - (g \cdot \rho(t) + \eta_{rek} \cdot \rho^2(t))$$

Dabei bezeichnen η_{MPI} die Erzeugungsrate freier Elektronen durch Multiphotonenabsorption und $\eta_{KI} \cdot \rho$ die Erzeugungsrate freier Elektronen durch Kaskadenionisation. Die Multiphotonenionisationsrate ist unabhängig davon, wieviele Elektronen bereits im Medium vorhanden sind. Im Gegensatz dazu verstärkt sich die Kaskadenionisation je mehr freie Elektronen existieren. Die Erzeugungsrate ist daher proportional zur Dichte an freien Elektronen $\rho(t)$. Entsprechend der in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 geschilderten Vorgänge ergibt sich durch Ersetzen der Erzeugungsraten:

$$(3.4) \quad \frac{d\rho(t)}{dt} = A[B \cdot I(t)]^k + [C \cdot I(t) - D]\rho(t) - (g \cdot \rho(t) + \eta_{rek} \cdot \rho^2(t))$$

Die Faktoren A und B sind Konstanten und gehen auf Keldysh zurück und gelten für den Fall $\gamma > 1,5$; die entsprechende Frequenz der Photonen muss höher sein als die Tunnelfrequenz [Kel 65]. Nach Shen lassen sich die Konstanten C und D aus klassischen Rechnungen zur Elektronenbewegung unter den Atomen herleiten [She 84]. Der Faktor C repräsentiert dabei im wesentlichen die Elektronenbeschleunigung induziert durch das Laserfeld. Der Faktor D repräsentiert den Energieübertrag des Elektrons an die schwereren Atome [Noa 99]. Verluste von Elektronen treten auf durch Diffusion ($g \cdot \rho$) und Rekombination ($\eta_{rek} \cdot \rho^2$). Die Wahrscheinlichkeit für Diffusion ist proportional zur Elektronendichte ρ im Fokusbereich, während die Wahrscheinlichkeit für Rekombination proportional zu ρ^2 ist, denn an diesem Prozess sind sowohl ein Elektron als auch ein

ionisiertes Atom beteiligt. Wird die zeitliche Entwicklung der Elektronendichte lediglich zur Berechnung der Durchbruchschwellen für ultrakurze Pulse herangezogen, so kann der Term $(g \cdot \rho)$ vernachlässigt werden, da während des Andauerns des fs-Pulses die Verluste durch Diffusion äußerst gering sind.

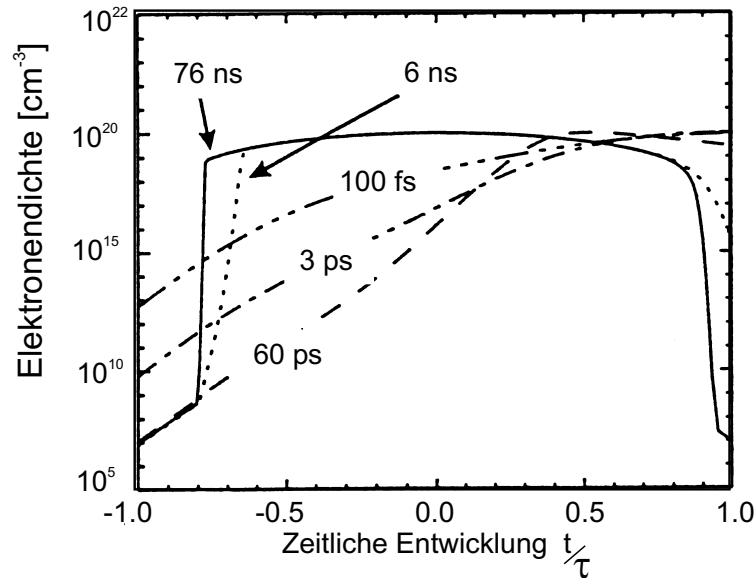


Abbildung 3.4.: Zeitliche Entwicklung der Dichte an freien Elektronen für verschiedene Pulsdauern. Die Zeitachse ist auf die jeweilige Pulsdauer geeicht, Quelle [Noa 99].

In Abbildung 3.4 ist die zeitliche Entwicklung der Elektronendichte im Durchbruchsvolumen über verschiedene Pulsdauern des applizierten Pulses dargestellt. Berechnet wurde die zeitliche Entwicklung in einer Arbeit von Noack durch Lösen der Gleichung 3.4 für Pulse zwischen 76 ns und 100 fs [Noa 99]. Bei Applikation relativ langer Pulse mit Pulsdauern von 6 und 76 ns ist ein sprunghaftes Ansteigen der Elektronendichte zu beobachten. Erst wenn eine ausreichende Menge an freien Ladungsträgern vorhanden ist, kann es zum Einsetzen der Kaskadenionisation kommen. Im Vergleich zur Laserpulsdauer im Nanosekundenbereich schnell die Dichte an freien Elektronen im Folgenden nach oben. Im Gegensatz dazu ist bereits bei Pulsdauern im ps-Bereich zwischen 3 und 60 ps ein vergleichsweise langsames Anwachsen der Elektronendichte zu beobachten. Trotz allem dominiert in diesem Bereich klar die Kaskadenionisation die Erzeugung der freien Elektronen. Ein sprunghafter Anstieg wie bei Pulsen im ns-Bereich ist aufgrund der kürzer

skalierten Zeitachse nicht zu erkennen.

Bei Applikation eines 100 fs setzt bereits zu Beginn des Pulses die Multiphotonenionisation ein und führt in Verbindung mit der KI zur Ausbildung relativ hoher Elektronendichten im Bereich von 10^{10}cm^{-3} kurz nach Beginn des Pulses. Im Folgenden erhöht sich die Dichte nur sehr langsam und geht bei Werten um 10^{20}cm^{-3} scheinbar in Sättigung. Zu beachten ist die veränderte Zeitachse aufgrund der Skalierung auf die jeweilig betrachtete Pulsdauer. Das Ansteigen der Elektronendichten im Bereich der fs-Pulse ist verglichen mit ns-Pulsen deutlich schneller, jedoch relativ zur Pulsdauer langsamer und kontinuierlicher. Eben dieser kontinuierliche Anstieg der freien Elektronendichte im Vergleich zu längeren Pulsen unterdrückt den statistischen Charakter der ns- und ps-Durchbruchsschwellen und führt zusätzlich bei Intensitäten knapp unterhalb der Schwelle zu relativ hohen Elektronendichten im Bereich von etwa 10^{18}cm^{-3} [Vog 01]. Die obere Grenze für die Elektronendichte wird durch die entsprechende Plasmafrequenz des Elektronenplasmas determiniert, für Frequenzen oberhalb der Laserfrequenz wird das Plasma hochreflektierend und lässt keine weitere Energiedeposition zu [Blo 74]. Am Ende des Laserpulses sind im Bereich dieser Pulsdauern trotz allem 99 % der freien Elektronen durch Kaskadenionisation erzeugt worden. Erst für Pulsdauern unter 40 fs wird Multiphotonenabsorption so dominant, dass die Kaskadenionisation in den Hintergrund tritt [Fen 97].

Der entscheidende Einfluss der MPI bei der Durchbrucherzeugung mittels ultrakurzer Pulse ist daher nicht die Produktion der Gesamtheit der freien Elektronen sondern die Bereitstellung von freien Saat-Elektronen (engl. *seed-electrons*), mittels derer die KI zum optischen Durchbruch führt. Gegenüber längeren Pulsen besitzen somit ultrakurze Pulse im Bereich unter einigen Pikosekunden eine äußerst definierte Durchbruchschwelle, im Gegensatz zum eher statistischen Charakter des ns-Durchbruchs.

Neben der erhöhten Reproduzierbarkeit des Durchbruchs lassen sich bei Verwendung ultrakurzer Pulse die nötigen Schwellen mit deutlich geringeren Energien erreichen, wie bereits in Abschnitt 2.3 dargelegt. So fanden Noack et. al. in ihren Berechnungen, dass mit einer Verkürzung der Pulsdauer eine höhere Intensität zur Durchbrucherzeugung benötigt wird, jedoch können diese, bedingt durch die sehr kurzen Pulsdauer und somit höheren Spitzenintensitäten der Pulse, mit einer deutlich verringerten Pulsenergie erreicht

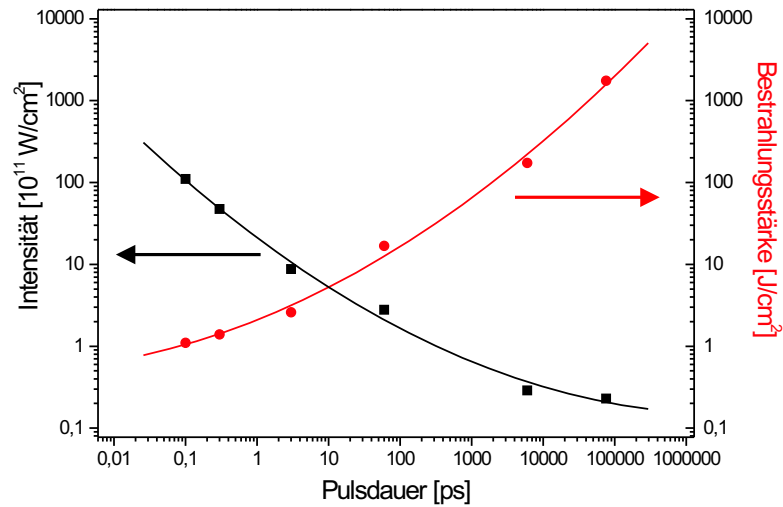


Abbildung 3.5.: Benötigte Schwellintensität (links aufgetragen) und Bestrahlungsstärke (rechts aufgetragen) zur Durchbrucherzeugung in Wasser für verschiedene Pulsdauern, Quelle [Noa 98].

werden. Abbildung 3.5 verdeutlicht diese Abhängigkeiten der Intensitätsschwelle und Bestrahlungsstärke von der Pulsdauer in doppeltlogarithmischer Auftragung [Noa 98]. Vor allem durch diesen geringeren Energieeintrag und durch die sehr schnelle Energiedeposition, verbunden mit vernachlässigbarer Wärmeleitung während des Energieeintrages, stellt sich die fs-Photodisruption als äußerst schonend und minimal schädigend dar.

3.3. Nichtlinearer Brechungsindex und Polarisation

Die Propagation ultrakurzer Laserpulse durch ein Medium lässt sich analog zu allen elektromagnetischen Feldern durch die Maxwellgleichungen beschreiben. Es folgt im Vakuum die homogene Wellengleichung für die jeweiligen Feldstärken. Für die elektrische Feldstärke ergibt sich:

$$\nabla \times \nabla \times E(r, t) + \frac{\partial_t^2}{c^2} E(r, t) = 0$$

mit $\nabla E(r, t) = 0$ folgt:

$$\Delta E(r, t) + \frac{\partial_t^2}{c^2} E(r, t) = 0$$

Im Falle eines Mediums wird die Welle entsprechend der Leitfähigkeit σ gedämpft:

$$(3.5) \quad \nabla \times \nabla \times E(r, t) + \frac{\partial_t^2}{c^2} E(r, t) = -\frac{\sigma \partial_t^2}{\epsilon_0 c^2} E(r, t)$$

Die Polarisation als Reaktion eines Mediums auf die eingestrahlte elektromagnetische Welle ist mit der Feldstärke über den Suszeszibilitätstensor verknüpft. Im Falle schwacher Intensitäten kommt allein der Tensor erster Ordnung $\chi^{(1)}$ zum Tragen. Die Antwort des Mediums sei als instantan angenommen, Ferromagnetismus sei ausgeschlossen.

$$P(r, t) = \epsilon_0 \chi^{(1)} E(r, t)$$

Im Falle eines isotropen Mediums ist $\chi^{(1)}$ eine skalare Größe. Mit Gleichung 3.5 ergibt sich:

$$(3.6) \quad \Delta E(r, t) = -\frac{n_0^2}{c^2} \partial_t^2 E(r, t)$$

mit

$$(3.7) \quad n_0 = \sqrt{1 + \chi^{(1)}}$$

$\chi^{(1)}$ ist eine komplexe Zahl, wodurch der hier angegebene Brechungsindex ebenfalls komplex ist. Der Realteil bildet den gewöhnlich als Brechungsindex bekannten Term, durch den imaginären Teil wird die Absorption der Laserstrahlung im Medium bestimmt. Gleichung 3.7 bildet die Ausgangsgleichung für die geometrische Optik. Sie gilt lediglich für eine Wellenlänge. Mit veränderter Frequenz ändert sich auch $\chi^{(1)}$. Dieser Effekt der Dispersion spielt bei ultrakurzen Pulsen mit einer relativ großen spektralen Breite eine wesentliche Rolle, auf die im Folgenden noch weiter eingegangen wird.

Bei größeren Feldstärken beziehungsweise Intensitäten kommen die Suszeszibilitäten höherer Ordnung zum Tragen:

$$\begin{aligned} P(r, t) &= \epsilon_0 \chi^{(1)} E(r, t) + \epsilon_0 \chi^{(2)} E(r, t) E(r, t) \\ &\quad + \epsilon_0 \chi^{(3)} E(r, t) E(r, t) E(r, t) + \dots \\ P(r, t) &= P^{(1)} + P^{(2)} + P^{(3)} + \dots \end{aligned}$$

$P^{(n)}$ wird als n-te Ordnung der (nichtlinearen) Polarisation bezeichnet. Die einzelnen $\chi^{(n)}$ sind dabei Tensoren n+1-ter Stufe, der Term für n = 3 schreibt sich daher genauer in Indexschreibweise (summiert über gleichlautende Indizes, i, j, k, l = 1, 2, 3):

$$(3.8) \quad P_i^{(3)}(r, t) = \epsilon_0 \chi_{ijkl}^{(3)} E_j(r, t) E_k(r, t) E_l(r, t)$$

Die Tensoren $\chi^{(n)}$ besitzen für $n = 1$ neun Komponenten, für $n = 2$ sind es 27 und für $n = 3$ bereits 81 Komponenten. Jedoch sind durch Symmetriebedingungen die Zahl der unabhängigen Komponenten beträchtlich geringer. Für ein isotropes Medium besitzt $\chi^{(3)}$ lediglich drei voneinander unabhängige Komponenten. Die gesamten Komponenten von $\chi^{(2)}$ verschwinden. Die einzelnen Polarisationssterme wirken in Gleichung 3.5 als Quellterme. Im Falle eines isotropen Mediums wirkt $\chi^{(3)}$ daher als erster nicht verschwindender Quellterm in der Wellengleichung. Als Lösung ergibt sich in erster Näherung und unter Annahme eines isotropen Mediums eine zu Gleichung 3.7 analoge Lösung. Lediglich der Brechungsindex n_0 muss durch folgenden intensitätsabhängigen Brechungsindex $n(I)$ ersetzt werden:

$$(3.9) \quad n(I) = n_0 + n_2 \cdot I + \dots$$

Im Allgemeinen ist der Beitrag von n_2 positiv [Dul 95], für Wasser ist zum Beispiel $n_2 = 1,8 \times 10^{-16} \frac{\text{cm}^2}{\text{W}}$ für Pulsdauern im Bereich von 100 fs [Nib 93], für Titan-Saphir liegt der Wert bei $n_2 = 3,2 \times 10^{-16} \frac{\text{cm}^2}{\text{W}}$ [LeB 93].

3.3.1. Selbstfokussierung

Eine direkte Folge des in Gleichung 3.9 eingeführten nichtlinearen Brechungsindex ist die bei hohen Intensitäten auftretende Selbstfokussierung eines Laserstrahls. Dabei führt das räumliche Strahlprofil des Lasers zu einer räumlichen Brechungsindexvariation, vorausgesetzt die Spitzenintensität des Lasers ist ausreichend hoch. Bei Annahme eines Gauß-Profils als räumliche Intensitätsverteilung ergibt sich im Zentrum des Laserstrahls ein höherer Brechungsindex als an den Flügeln. Die Teile des Pulses im Zentrum 'sehen' ein optisch dichteres Medium verglichen mit den äußeren Bereichen, die durch ein optisch dünneres Medium laufen. Die Folge ist die Fokussierung des Laserstrahls analog einer Konvexlinse. Dem entgegen wirkt die Divergenz des Laserstrahls. Ab einer bestimmten Intensitätsschwelle P_{Kr} halten sich diese beiden Effekte bei bestimmten Strahlradien exakt im Gleichgewicht [Mar 75]:

$$(3.10) \quad P_{Kr} = \frac{c\lambda^2}{32\pi^2 n_2}$$

Wird die Laserleistung weiter, über P_{Kr} hinaus, erhöht, überwiegt der Einfluss der Selbstfokussierung dem der Diffraction und der Strahl kollabiert [Mar 75]. Der theoretische

Wert ergibt sich numerischen Berechnungen zufolge zu:

$$(3.11) \quad P_{kollaps} \geq 3,77 \cdot P_{Kr}$$

Typische Werte liegen im Bereich einiger MW. Innerhalb einiger Materialien behindern andere Prozesse die Selbstfokussierung, zum Beispiel ein Erreichen der Durchbruchschwelle. Auch liefern eventuell produzierte freie Elektronen einen negativen Beitrag zum Brechungsindex und wirken damit der Selbstfokussierung entgegen [Gae 00]. Durch diese Mechanismen ist es zum Beispiel möglich, ultrakurze Pulse in Luft in dünnen Filamenten über Wegstrecken von mehreren Metern zu führen, wobei die Fleckdurchmesser im Bereich von $80 \mu\text{m}$ bis einige hundert Mikrometer liegen [Brau 95] [Tzo 01]. In der Literatur findet sich die oben angeführte Schwelle oftmals als gänzlich unabhängig von der Fleckgröße des Laserpulses angegeben. Zu beachten ist, dass die Gültigkeit dieser Aussage nur innerhalb der paraxialen Näherung zutrifft [She 84].

Liegt als Medium sehr wasserreiches, biologisches Gewebe wie die Hornhaut des Auges vor, so befindet sich die kritische Leistung P_{kr} im Bereich von 3,2 MW, berechnet nach Gleichung 3.11 mit $n_2 = 1,8 \times 10^{-18} \frac{\text{cm}^2}{\text{W}}$ [Nib 93] bei 780 nm und einem 180 fs-Puls. Die Leistung $P_{kollaps}$ zum Erreichen des Strahlkollaps ergibt sich zu $P_{kollaps} = 12,1$ MW. Um einen Durchbruch innerhalb dieser Medien zu erreichen, benötigt man typischerweise Leistungsdichten von etwa $100 \frac{\text{GW}}{\text{cm}^2}$. Um einen Strahlkollaps innerhalb des Gewebes sicher zu vermeiden, wäre ein Arbeiten unterhalb von P_{Kr} anzustreben. Daraus ergibt sich eine Fleckgröße für einen applizierten Laserpuls von $\omega_0 = 3 \mu\text{m}$, um eine Leistung von 3 MW zu erhalten. Dies entspricht Pulsenergie von etwa $2,1 \mu\text{J}$. Um unterhalb der kritischen Leistung zu bleiben, sind somit Pulsenergien im Bereich um $0,61 \mu\text{J}$ anzustreben.

3.3.2. Selbstphasenmodulation

Der durch die Nichtlinearität veränderte Brechungsindex bewirkt zusätzlich zu den räumlichen Veränderungen des Laserstrahls eine zeitliche Veränderung. Da der Laserpuls, wie in Abbildung 3.6 dargestellt, eine nicht konstante Intensität hat, sondern diese vielmehr innerhalb des Laserpulses zuerst bis zum Pulsmaximum ansteigt und dann wieder abfällt, ändert sich der mit der Intensität verknüpfte Anteil des Brechungsindex. Die verschiedenen Anteile des Pulses erfahren daher in axialer Richtung ebenfalls verschiedene Bre-

chungsindizes. Typischerweise verläuft das Intensitätsprofil innerhalb des Pulses gemäß eines Gaußprofils, falls das über Fouriertransformation verknüpfte Spektrum eben so einen Verlauf besitzt, näheres in Kapitel 4.

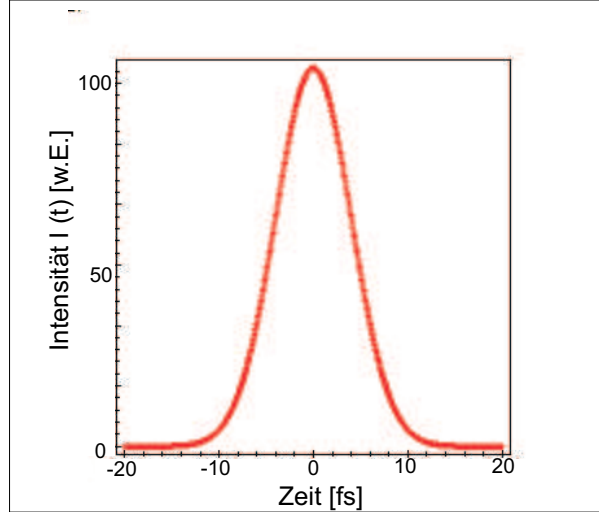


Abbildung 3.6.: Zeitliche Form eines Laserpulses. Entsprechend ergibt sich im nichtlinearem Medium ein Beitrag zum Brechungsindex.

Der Laserpuls lässt sich dann durch folgende Gaußfunktion beschreiben:

$$(3.12) \quad E(t, z) = E_0(z, t) e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^2 + i\omega\left(t - \frac{z(n_0 + n_2 I(t))}{c}\right)} + c.c.$$

Die Intensität ergibt sich entsprechend zu:

$$(3.13) \quad I(t) = I_0 e^{-2\left(\frac{t}{\tau}\right)^2}$$

Die Phase des Pulses nach Durchlauf eines Mediums der Länge L folgt aus Formel 3.12:

$$(3.14) \quad \phi_L = \omega \left(\frac{L[n_0 + n_2 I(t)]}{c} \right)$$

Die momentane Frequenz des Wellenzugs lässt sich dann über die negative zeitliche Ableitung der Phase ermitteln.

$$(3.15) \quad \omega(t) = -\frac{d\phi}{dt} = \omega - \frac{n_2 \omega L}{c} \partial_t I(t)$$

Bei ansteigender Intensität werden so die Phasenfronten der Pulse verzögert. Die einzelnen Wellenlängen werden vergrößert und in längerwellige Bereiche verschoben, da die

zeitliche Ableitung der Intensität positiv ist und so die resultierende Frequenz in Gleichung 3.15 kleiner wird. Anschaulich, bedingt durch den niedrigeren Brechungsindex, laufen die vorderen Pulsanteile schneller als Pulsanteile in der Mitte des Pulses: Die Wellenfronten laufen auseinander.

Im mittleren Teil des Pulses ergibt sich durch das Intensitätsmaximum des Pulses der höchste Brechungsindex, man spricht von einer Rotverschiebung des Pulses. Im hinteren Teil des Pulses ist die zeitliche Ableitung der Intensität negativ, die sich ergebenden Frequenzen werden größer, der Puls wird in Bereiche kürzerer Wellenlängen verschoben. Abermals anschaulich gesprochen laufen die schnelleren hinteren Anteile des Pulses auf das langsamere Maximum auf: Die Wellenlängen werden geringer.

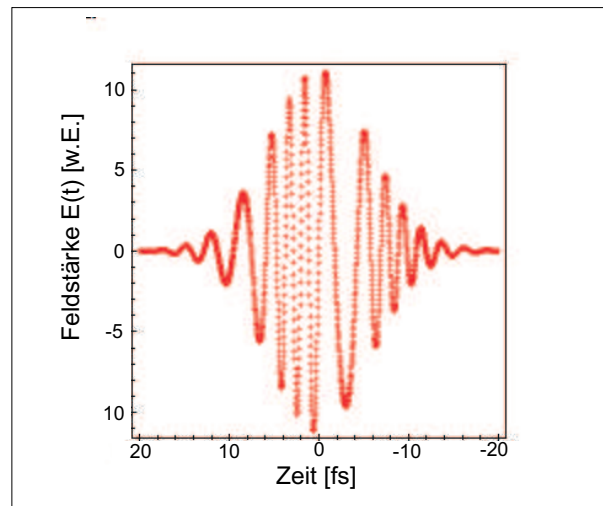


Abbildung 3.7.: Zeitlicher Verlauf der Feldstärke eines 8 fs-Laserpulses nach mehrmaligem Durchlaufen eines Kerr-Mediums. Die niedrigeren Frequenzen in der vorderen Flanke und die höheren in der hinteren Flanke sind deutlich zu erkennen.

Wie in Abbildung 3.7 dargestellt, nehmen die Frequenzen über den Pulsverlauf zu. Man spricht von einem positiven Chirp. Die Verbreiterung des Pulses beschränkt sich bei der Selbstphasenmodulation jedoch lediglich auf den Frequenzraum. Im zeitlichen Regime bleibt die Pulsdauer des Pulses erhalten. Im Falle der passiven Modenkopplung innerhalb von beispielsweise Titan-Saphir-Kristallen wird der Effekt der SPM zur weiteren Verkürzung der Pulse genutzt, indem der erzeugte Chirp durch geeignete Spiegel beziehungsweise Gitter kompensiert wird (siehe Abschnitt 4.2.1).

3.3.3. Gruppengeschwindigkeitsdispersion

Zusätzlich zu dem nichtlinearen Brechungsindex n_2 führt auch die normale Dispersion, bedingt durch die Krümmung der Dispersionskurve $\frac{dn^2}{d\lambda^2}$ des jeweiligen Materials zu einer Verbreiterung der kurzen Pulse. Die unterschiedlichen spektralen Anteile des Pulses, ein 100 fs Puls besitzt in etwa eine spektrale Breite von 8 nm, haben daher verschiedene Gruppengeschwindigkeiten, $v_g = \frac{d\omega}{dk}$. Nach Durchlaufen eines Mediums werden die verschiedenen Frequenzanteile räumlich getrennt. In einem Medium mit positiver (negativer) Gruppengeschwindigkeitsdispersion eilen anschließend die roten, langwelligeren (blauen, kürzerwelligen) Anteile des Pulses den blauen (roten) voraus. Man spricht wiederum von einem positivem (negativen) Chirp. Im Gegensatz zur Selbstphasenmodulation bewirkt die GVD eine räumliche Trennung der einzelnen Frequenzanteile. Unter anderem wird dieser Effekt im Bereich der zur Verstärkung ultrakurzer Pulse (engl. *chirped pulse amplification (CPA)*) genutzt, siehe Abschnitt 4.3.1.

Bei Applikation ultrakurzer beziehungsweise spektral sehr breiter Pulse sind daher die Wege durch optisch dichte Materialien wie Glas möglichst zu minimieren, um eine Pulsverbreiterung durch GVD zu vermeiden. Bei der Verwendung von zum Beispiel aufwendigen Fokussieroptiken ist es möglich, einen entsprechenden 'Pre-Chirp' auf den Puls aufzuprägen, so dass der Puls, bedingt durch die GVD der Optik, zu seiner minimalen Pulsdauer innerhalb der Fokussieroptik zusammenläuft, siehe Abschnitt 6.4.

Für einen Großteil der transparenten Medien folgt der Brechungsindexverlauf für Frequenzen im Sichtbaren der Sellmeier-Gleichung [Sie 86]:

$$(3.16) \quad n^2(\omega) - 1 = \frac{A\omega_A^2}{\omega_A^2 - \omega^2}$$

Der Wert der Konstanten A liegt typischerweise zwischen 1 und 2. ω_A entspricht der effektiven Resonanzfrequenz mit Wellenlängen im UV-Bereich. Der dimensionslose Dispersionsparameter D ergibt sich dann mit der Dispersionskurve im Medium $\beta(\omega)$ zu:

$$(3.17) \quad D = \frac{\omega^2 \beta''}{\beta(\omega)} \sim 0,10 - 0,20$$

Die effektive Pulsdauerverlängerung der veränderten Pulsdauer τ' gegenüber der ursprünglichen τ nach Propagation der Strecke Z ergibt sich dann zu:

$$(3.18) \quad \frac{\tau'}{\tau} = \sqrt{1 + \left(\frac{8D \ln(2)}{\lambda(\omega\tau)^2} \right)^2 z^2}$$

In der Anwendung und Strahlführung von ps- und fs-Pulsen spielt dieser Einfluss eine entscheidende Rolle, insbesondere bei Verwendung von Lichtleitfasern oder optisch dichten Materialien. Im Bereich von 100 fs verlängert sich ein Puls in einem herkömmlichen transparenten Material typischerweise bereits nach der Strecke von 1 cm um den Faktor $\sqrt{2}$ [Sie 86].

3.3.4. Kontinuumserzeugung

Durch Fokussierung ultrakurzer Laserpulse in ein Kerr-Medium kann es zur Kontinuumserzeugung kommen. Die auftretende Kontinuumsstrahlung kann dabei einen Bereich von mehreren hundert Nanometern umfassen, siehe Abbildung 3.8. Den größten Bereich stellt die Anti-Stokes Seite des Spektrums dar, häufig von einem starken Cut-off begleitet. Der Ursprung dieser Strahlung ist in der Literatur noch umstritten. Als am wahrscheinlichsten wird ein Zusammenspiel von Selbstphasenmodulation und Selbstfokussierung angenommen. Diese starke Fokussierung führt zu einem sehr breiten, durch Selbst-Phasen-Modulation erzeugten Spektrum [She 84]. Der breitere Anti-Stokes-Teil des Spektrums entsteht durch SPM innerhalb des erzeugten Elektronenplasmas, der schmalere Stokes-Teil wird auf SPM innerhalb des Kerr-Mediums selbst zurückgeführt. Eine anschließende Verstärkung durch stimulierte Raman-Prozesse [Smi 77] beziehungsweise eine weitere Verbreiterung durch Vier-Wellen-Misch-Prozesse führt zur Emission der spektral extrem verbreiterten Kontinuumsstrahlung. Untersuchungen zufolge besitzt diese breite Strahlung die gleichen Kohärenzeigenschaften wie das erzeugte Laserlicht [Chi 98].

Ähnlich wie für die Effekte der Selbstfokussierung und Durchbruchserzeugung existiert eine wohldefinierte Schwelle zur Erzeugung der Kontinuumsstrahlung, bedingt durch die Beteiligung der Selbstfokussierung an ihrem Entstehungsprozess. Diese Schwelle liegt daher immer über der Schwelle für die Selbstfokussierung. Das Auftreten von Kontinuumsstrahlung wird daher häufig auch als Indiz für vorherrschende Selbstfokussierung herangezogen. Abbildung 3.8 stellt die in Wasser erzeugte Kontinuumsstrahlung bei Fokussierung eines 150 fs-Pulses über Linsen mit Brennweiten von 30 mm und 250 mm dar. Die Wellenlänge der Pulse liegt bei 775 nm Zentralwellenlänge. Deutlich ist das breitere Spektrum bei Fokussierung über die kleinere Apertur ($f = 250$ mm) zu erkennen.

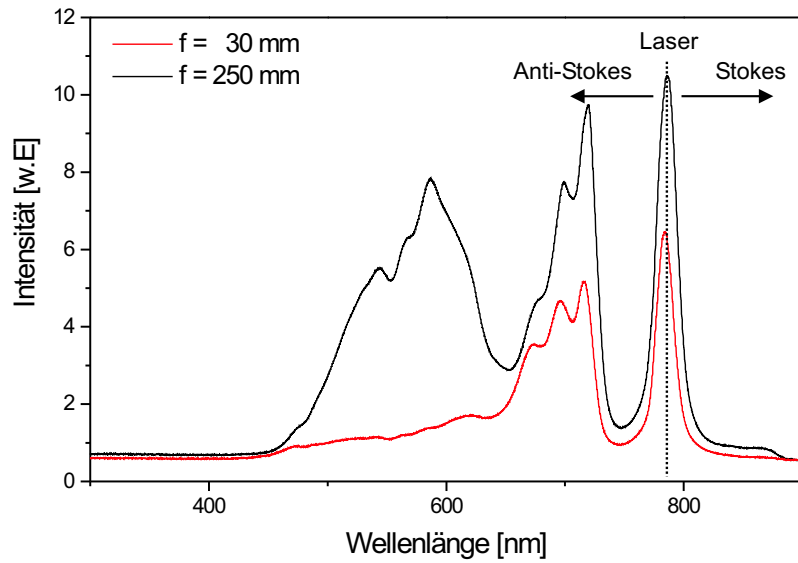


Abbildung 3.8.: Durch Fokussierung von fs-Pulse induzierte Kontinuumsstrahlung bei Fokussierung über Linsen mit unterschiedlicher Brennweite.

Das emittierte Spektrum reicht von etwa 450 nm bis zu 820 nm. Der modulierte Verlauf des Spektrums gründet sich in der Verwendung von Filtern zum Abschwächen der Laserwellenlänge.

Detailliertere Untersuchungen von Schaffer belegen, dass Kontinuumsstrahlung vornehmlich bei Fokussierung durch geringe numerische Aperturen entsteht. Bis zu einer NA von 0,07 dominiert in dem Medium demzufolge die Kontinuumserzeugung. Genügend hohe Elektronendichten für einen Durchbruch können aufgrund des defokussierenden Einflusses der erzeugten freien Elektronen nicht erzeugt werden. Berechnungen von Gaeta zufolge liegen diese Elektronendichten deutlich unter denen eines optischen Durchbruchs [Gae 00]. Experimentelle Beobachtungen durch von der Linde et. al. während der Bearbeitung von Glas stützen diese Aussage [Lin 96]. Eine definierte Durchbrucherzeugung innerhalb von Quarzglas konnte von der Linde im Rahmen der Experimente bei relativ geringen Aperturen nicht erreichen. Lediglich die Ausbildung von Farbzentren und das Auftreten von Kontinuumsstrahlung wurden beobachtet. Erst bei numerischen Aperturen über 0,07 steigt die Schwelle für Kontinuumsstrahlung an, eine Materialbearbeitung

durch optischen Durchbruch wird möglich [Sch 00]. Über einer NA von 0,2 konnte Schaffer keine Kontinuumsstrahlung detektieren. Im Rahmen einer schonenden und effizienten Bearbeitung von Gewebe sind daher Aperturen $\geq 0,2$ anzustreben, um eventuelle Schädigungen vergleichbar zur Farbzentrenbildung in Glas zu verhindern.

Trotz der noch nicht vollständig verstandenen Entstehungsprozesse besitzt die Kontinuumsstrahlung bereits eine Vielzahl von Anwendungen. Zum einen wird die hohe spektrale Breite über geeignete Kompressionsgeometrien zur Erzeugung sehr kurzer Pulse im Bereich einiger fs [Sch 91] genutzt. Auch basieren Ansätze zur Attosekunden-Puls-
Erzeugung auf der Kontinuumsstrahlung in verdünnten Gasen [Pau 01]. Andererseits bietet sich durch die hohe Kohärenz verbunden mit der extremen spektralen Breite ein Einsatz der Kontinuumsstrahlung in der Spektroskopie an. Besonders durch die ebenfalls sehr kurzen Pulsdauern der Kontinuumsstrahlung lassen sich extrem hohe Zeitauflösungen erreichen.

4. Laser zur Erzeugung ultrakurzer Pulse

4.1. Überblick

Grundsätzlich bestehen die zur Materialbearbeitung eingesetzten Ultrakurzpuls-Lasersysteme aus sogenannten Oszillator-Verstärker-Anordnungen. Innerhalb dieser Systeme werden die ultrakurzen Pulse zuerst in einem Oszillator-Laser erzeugt. Zur Herstellung sehr kurzer Pulse wird üblicherweise der Effekt der passiven Modenkopplung ausgenutzt. Aufgrund der zur Materialbearbeitung nicht ausreichenden Pulsenergien wird die Laserstrahlung anschließend in einem separaten Aufbau, dem Verstärkeraufbau, hochverstärkt. In den folgenden Abschnitten werden daher zunächst die eingesetzten Oszillatorsysteme und das Prinzip der passiven Modenkopplung näher erläutert. Darauf folgend wird die Pulsverstärkung mithilfe der gechirpten Verstärkertechnik (engl. *chirped pulse amplification*) näher geschildert. Abschließend werden geeignete Methoden zur Charakterisierung von ultrakurzen Laserpulsen vorgestellt und angewandt.

4.2. Oszillatorsysteme

4.2.1. Prinzip der Modenkopplung

Zur Erzeugung von gepulstem Laserbetrieb ist es prinzipiell möglich, den Laser sehr schnell zu schalten. Die Leistungen des Laserbetriebs werden dabei jedoch nicht gegenüber

dem Dauerstrich-Betrieb erhöht. Eine Möglichkeit, um erhöhte Spitzenleistungen des Lasers zu erhalten, ist die Güteschaltung.

Die Güteschaltung (engl. *Q-switch*) wird durch eine Veränderung der Resonatorgüte während des Pumpens der jeweiligen Lasercavity erreicht. Anschaulich kann die Güteschaltung als ein Verkippen eines der Laserspiegel des Resonators verstanden werden: Zu Beginn des Pumpens des Lasermediums ist der Resonatorspiegel verkippt, die Güte ist gering. Ein Laserbetrieb kann sich nicht aufbauen. Innerhalb dieser Zeit werden die oberen Laserniveaus durch den Pumpvorgang ausreichend besetzt. Bei einem schnellen Kippen des Laserspiegels in die eigentlich vorgesehene resonante Stellung wird die Güte des Resonators plötzlich erhöht. Der nun entstehende Puls findet die oberen Laserniveaus nahezu voll besetzt und räumt diese ab. Ein sogenannter Rieserpuls entsteht. Die kürzesten erreichbaren Pulsdauern im Bereich der Güteschaltung sind jedoch durch die Schaltzeiten des Schalters auf etwa 10 ns begrenzt, durch sog. Cavity-Dumping lässt sich dieser Wert noch auf etwa 2 ns reduzieren [Koe 92].

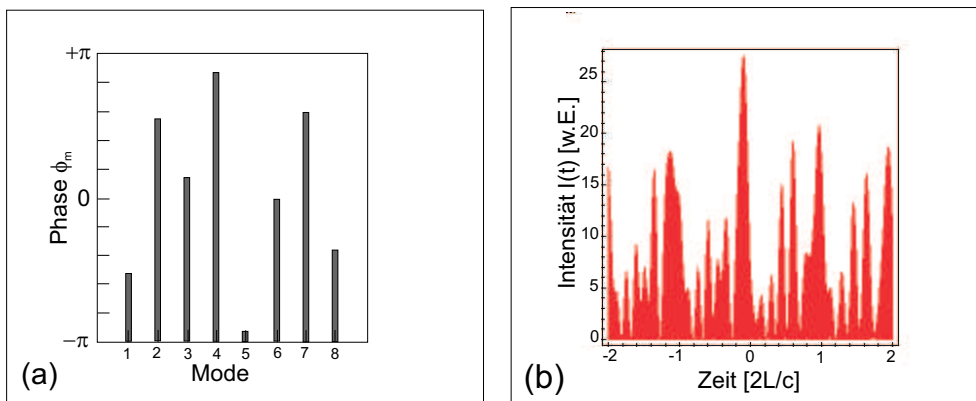


Abbildung 4.1.: Acht longitudinale Moden, die im freilaufenden Laser anschwingen. Die Phase der Amplitude ist statistisch verteilt(a), die Intensität fluktuiert(b).

Um noch kürzere Pulsdauern zu erzielen, ist es nötig, die einzelnen im Resonator umlaufenden Moden miteinander zu koppeln. Ähnlich wie im Bereich der Güteschaltung wird resonatorintern eine Art Verschluss schnell geschaltet, entweder von extern, also *aktiv*, oder zum Beispiel durch schnelle sättigbare Absorber, entsprechend *passiv*. Die *passive Modenkopplung* wird heute überwiegend angewandt.

Im Folgenden soll das Prinzip der Modenkopplung näher erläutert werden. Im Falle eines freilaufenden, nicht modengekoppelten Lasers schwingen verschiedene, im Verstärkungsprofil des Laser liegende, longitudinale Moden an. Die Phase der einzelnen Amplituden dieser Moden ist dabei nicht festgelegt, sondern statistisch von 0 bis 2π verteilt, siehe Abbildung 4.1.a. Die Frequenzen der einzelnen longitudinalen Moden stellen sich im Frequenzraum als Spektrum von einzelnen Linien mit den Abständen von $\frac{c}{2L}$ dar. Im Zeitraum ergibt sich ein thermisches Intensitätsrauschen, Abbildung 4.1.b.

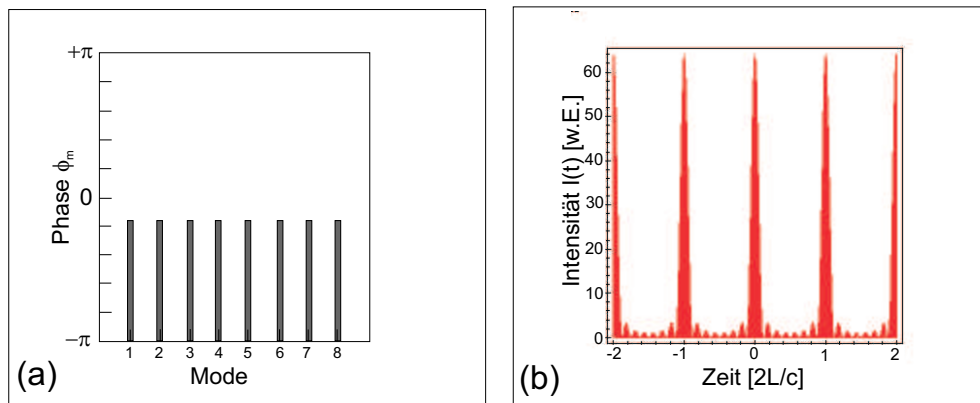


Abbildung 4.2.: Acht longitudinalen Moden im Verstärkungsprofil schwingen im modengekoppelten Laser an. Die Phase der Amplitude ist fix(a), die Intensität wird zu bestimmten Zeiten stark überhöht(b).

In einem modengekoppelten Laser besteht zwischen den einzelnen anschwingenden Moden eine feste Phasenbeziehung. Die spektrale Phase über die verschiedenen Frequenzen ist fix, siehe Abbildung 4.2.a. Als spektrale Intensität ergibt sich idealerweise eine Gaußverteilung über die verschiedenen Frequenzen; die im Resonator umlaufende Intensität ist zu bestimmten Zeitpunkten durch konstruktive Interferenz der einzelnen Moden stark überhöht, Abbildung 4.2.b.

Im Idealfall zirkuliert nur ein einziger Puls innerhalb des Resonators, der die gesamte Besetzungsinversion abräumen kann. Die Repetitionsrate ist daher durch $f = \frac{c}{2L}$ festgelegt.

Ein Beispiel eines solchen zirkulierenden Pulses gibt das in Abbildung 4.3 dargestellte Ausgangssignal des Titan-Saphir-Oszillators. Die abfallende Flanke der jeweiligen Signale ist durch die begrenzte Zeitauflösung der Photodiode bedingt. Als resultierende

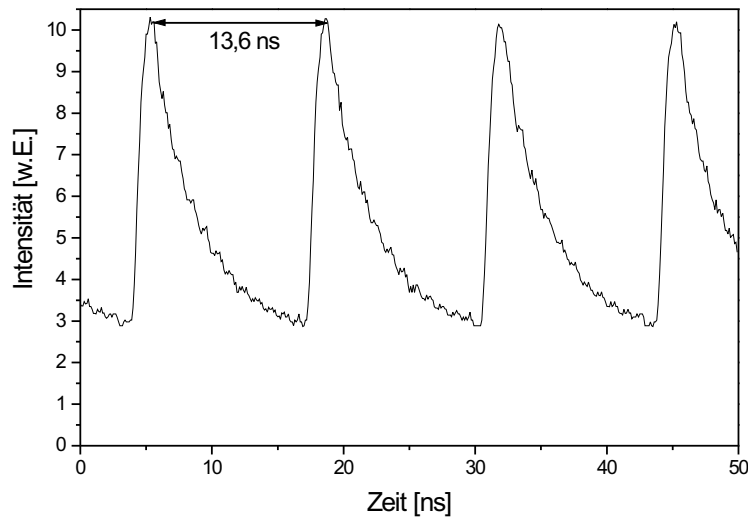


Abbildung 4.3.: Ausgangssignal eines Mira-Oszillators der Firma COHERENT. Es werden Pulse mit einer Repetitionsrate von 73,5 MHz emittiert, entsprechend der Resonatorlänge um 2 m.

Repetitionsrate ergibt sich $f = 73,5$ MHz bei einer entsprechenden Resonatorlänge von 2,04 m.

Die Kopplung der einzelnen Moden lässt sich durch verschiedene Verfahren erreichen, ähnlich wie die Güteschaltung: Zum einen kann dies durch eine *aktive* Modulierung der Amplitude des Lasers geschehen. Als Modulationsfrequenz muss dabei exakt die entsprechende Resonatorfrequenz angeregt werden. Üblicherweise wird dies durch akustooptische Modulatoren und rückgekoppelte Regelkreise erreicht [Koe 92]. Zum anderen lässt sich eine passive Modenkopplung zum Beispiel durch sättigbare Absorber und Aperturen erreichen. Ein weiteres Verfahren ist die sogenannte Kerr-Linsen-Modenkopplung (engl. *kerr-lens-modelocking*). Diese macht sich den Kerr-Effekt im laseraktiven Kristall selbst zu Nutze, wie im Folgenden beispielhaft näher erläutert werden soll.

Das Prinzip ist in Abbildung 4.4 dargestellt. Als Kerr-Medium wird der laseraktive Kristall selbst verwendet. Häufig ist dies Titan-Saphir, das mit einem relativ großem nichtlinearen Brechungsindex von $n_2 = 3,2 \times 10^{-16} \frac{\text{cm}^2}{\text{W}}$ [LeB 93] besonders geeignet ist.

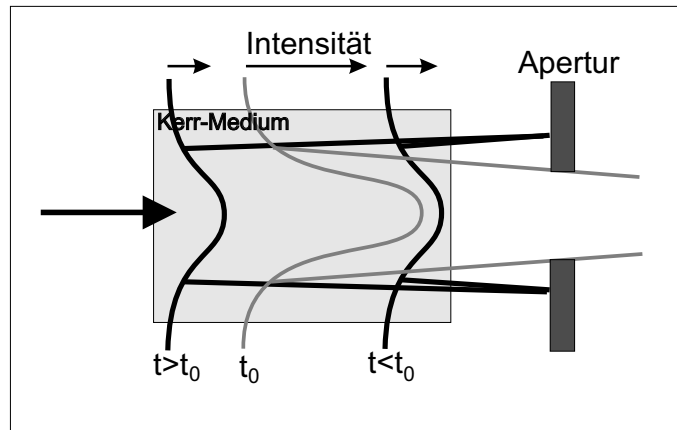


Abbildung 4.4.: Prinzip des Kerr-Lens-Modelocking, aus [Rip 00].

Bei den niedrigen Intensitäten des Dauerstrich-Betriebs wird der resonatorinterne Strahlverlauf von den Kerr-Eigenschaften des Kristalls nicht beeinflusst. Einzelne Intensitätsfluktuationen erfahren jedoch, bedingt durch ihre höhere Intensität, eine Fokussierung innerhalb des aktiven Mediums. Wird nun im Resonator an geeigneter Stelle eine harte Apertur plaziert, so erfahren die durch den Ti:Sa-Kristall fokussierten Strahlen eine geringere Abschwächung verglichen mit dem nicht fokussierten Strahlverlauf des cw-Betriebs. Durch diesen intensitätsabhängigen Verlustschalter kann es zur Kopplung der im Verstärkungsprofil befindlichen Moden kommen. Teilweise kann zum in Gang setzen des Modenkoppels eine aktive Intensitätsmodulation der Resonatorintensität nötig sein. Dies wird häufig durch sog. Schmetterlings-Spiegel bewirkt wird (siehe folgenden Abschnitt).

4.2.2. Verwendete Oszillatoren

Titan-Saphir-Oszillator

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Typen von Oszillatoren zum Erzeugen der ultrakurzen Laserpulse verwendet. Zu Beginn dieser Arbeit stand ein kommerzielles Lasersystem der Firma BMI-INDUSTRIES zur Verfügung. Generiert wurden die ultrakurzen Pulse in einem MIRA Titan-Saphir-Oszillator der Firma COHERENT. Ausgehend von einem Ti:Saphir-Kristall, der durch einen Argon-Ionen-Laser mit 8 Watt

gepumpt wurde, konnten durch Kerr-Linsen-Modenkopplung Pulse mit Pulsdauern bis zu 160 fs erzeugt werden. Der Aufbau des Oszillators ist in Abbildung 4.5 dargestellt.

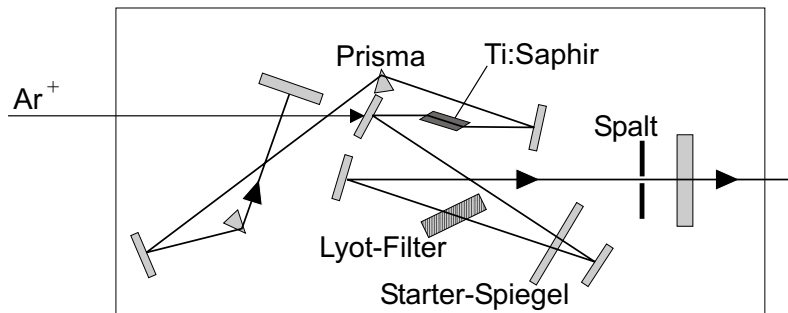


Abbildung 4.5.: Aufbau des Titan-Saphir-Oszillators. Der Resonator ist gefaltet, die Dispersionskompensation erfolgt durch Prismen.

Den Mittelpunkt bildet der auf Brewster-Winkel geschliffene Ti:Sa-Kristall, der mit dem fokussierten 8 W Pumpstrahl des Ar^+ -Lasers im Multi-Line-Betrieb von 481-514 nm gepumpt wurde. Der Lyot-Filter war drehbar gelagert und ermöglichte eine Wellenlängenabstimmung über etwa 20 nm. Begrenzung hierfür stellten die auf die Zentralwellenlänge von $\lambda = 785$ nm optimierten Beschichtungen der Optiken dar. Die Prismenpaare dienten der Korrektur der durch den Ti:Sa-Kristall entstehenden Gruppengeschwindigkeitsdispersion. Ebenfalls eingezeichnet ist der für die Modenkopplung erforderliche Blendenspalt. Zum Starten der Modenkopplung dienten auf einem Piezo installierte Spiegel, sog. Schmetterlings-Spiegel, um die nötigen Intensitätsfluktuationen herbeizuführen. Typische Ausgangsleistungen im modengekoppelten Betrieb lagen im Bereich von 250 mW bei einer Repetitionsrate von 76 MHz und Pulsdauern um 130 fs. Die spektrale Breite betrug entsprechend ca. $\Delta\lambda_{FWHM} = 7$ nm. Die Pulsenergien ergaben sich entsprechend zu etwa 3 - 3,5 nJ.

Erbium-Faserlaser-Oszillator

Im Hinblick auf einen kompakteren und zuverlässigeren Aufbau wurde der beschriebene Ti:Saphir-Oszillator im Verlauf der Untersuchungen durch ein diodengepumptes Erbium-Faserlasersystem ersetzt. Bedingt durch die große Oberfläche der Faser und durch die

effiziente Anregung durch Laserdioden bieten Faserlaser eine thermisch stabilere, kostengünstigere und vor allem wesentlich kompaktere Alternative.

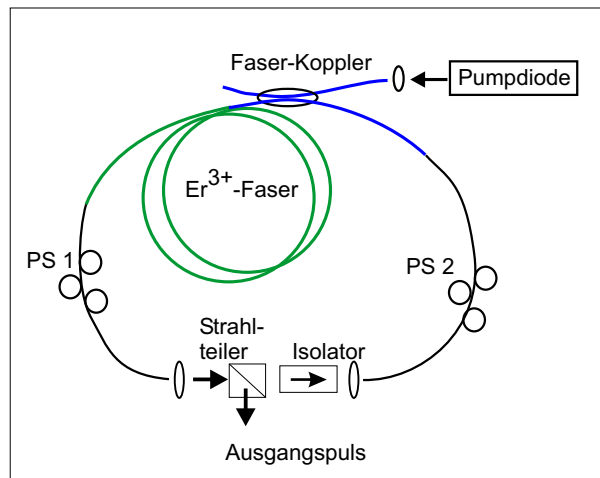


Abbildung 4.6.: Aufbau des Erbium-Faserlaser-Oszillators. Der Resonator ist ringförmig, die Auskopplung erfolgt über einen Polarisationsstrahlteiler.

In Abbildung 4.6 ist der benutzte Faserlaseraufbau schematisch dargestellt. Aktives Medium bildet die mit Erbium³⁺-Ionen dotierte Faser, in die mittels Wellenlängen-selektiver Faserkoppler (engl. *wavelength-division-multiplexer*) das 970 nm-Pumplicht der Laserdiode in die Faser eingekoppelt wird. Die Pumpleistung lag typischerweise im Bereich von 320 mW. Innerhalb des Ringlasers sind zwei Polarisationssteller untergebracht (P1 und P2). Mit ihnen kann durch gezieltes Verdrillen und Quetschen der Faser die Polarisation der entstehenden Laserpulse gedreht werden. Je nach eingestellter Polarisation wird ein bestimmter Teil des Pulses am Polarisationsstrahlteiler ausgekoppelt. Ohne diese Polarisationssteller emittiert der Laser Strahlung im Dauerstrich-Betrieb bei 1,55 μm Wellenlänge.

Innerhalb der Faser erfährt die Laserstrahlung eine intensitätsabhängige Polarisationsdrehung. Bei geeigneter Stellung der Polarisationssteller kann so ein intensitätsabhängiger Verlustmechanismus am Auskoppler erreicht werden, wie er zur Modenkopplung nötig ist. Abbildung 4.7 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

Der Intensitätsverlauf des Pulses ist als Projektion auf der y-z-Ebene dargestellt. Durch die intensitätsabhängige Polarisationsdrehung wird das Maximum des Pulses in seiner

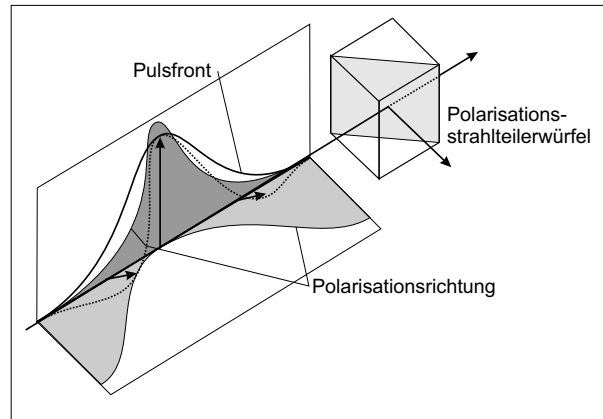


Abbildung 4.7.: Mechanismus der Pulsverkürzung innerhalb der Faser durch Ausnutzen der intensitätsabhängigen Polarisationsdrehung nach [Thi 99].

Polarisation stärker gedreht als die Flügel des Pulses. Bei korrekter Stellung des Polarisationsstrahlteilers werden so die Flügel des Pulses abgeschnitten. Es kommt zu einer Pulsverkürzung.

Trotz der aufwendigeren Justage gegenüber eines Kerr-Lens-Modelocking zeigte sich dieses Verfahren als äußerst stabil. Ein modengekoppelter Betrieb über mehr als 6000 h ohne nochmaliges Justieren konnte so erzielt werden. Das System lieferte Pulsauern im Bereich von 100-130 fs mit Ausgangsleistung um 20 mW bei 1550 nm Wellenlänge und einer Repetitionsrate von 60 MHz.

Um die so erzeugten Pulse in einem Titan-Saphir-Kristall verstärken zu können, wurden die Frequenzen der Pulse mittels eines periodisch-gepolten Lithium-Niobat-Kristalls (PPLN-Kristall) verdoppelt. Die Leistung bei 775 nm lagen anschließend bei 2 mW beziehungsweise bei Pulsenergien um 25 pJ.

4.3. Ultrakurzpuls-Verstärker-Systeme

4.3.1. Stretcher und Kompressor

Da die mit den oben aufgeführten Oszillatoren erreichten Ausgangsenergien zur Erzeugung eines optischen Durchbruchs für die hier angestrebte Applikation nicht ausreichten,

wurde eine Verstärkung der Pulse auf Pulsenergien in den μJ -Bereich hinein nötig. Die Verstärkung der ultrakurzen Pulse gestaltete sich aufgrund der hohen Spitzenintensitäten innerhalb eines Pulses als schwierig. Bedingt durch diese Intensitäten treten bei gewöhnlicher Verstärkung Effekte wie Selbstfokussierung und Strahlamentierung innerhalb der Optiken auf, die zu der Beschädigung oder Zerstörung von Verstärkerkomponenten führen können.

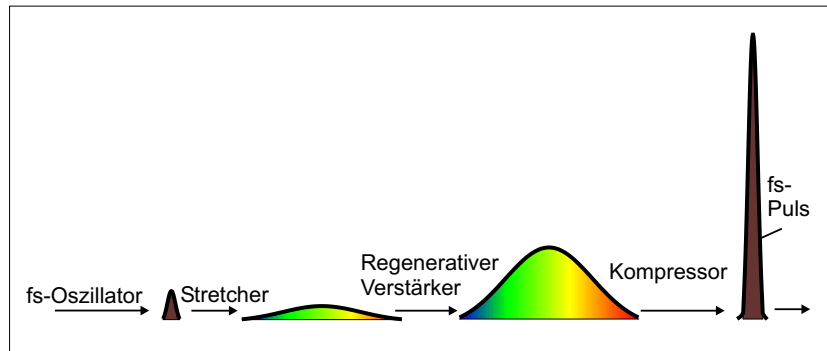


Abbildung 4.8.: Prinzip der CPA-Verstärkung: Durch zeitliche und räumliche Dehnung der Pulse werden hohe Spitzenintensitäten innerhalb der Verstärkeroptiken umgangen.

Um diese hohen Spitzenintensitäten zu umgehen, werden die vom Oszillator gelieferten Pulse mithilfe von Gitteranordnungen zeitlich gedehnt. Abbildung 4.8 stellt die prinzipielle Vorgehensweise der CPA-Verstärkung dar. Zuerst wird der vom Oszillator emittierte Puls mittels des sog. Stretchers zeitlich gedehnt. Die Spitzenintensität wird dabei deutlich reduziert. Eine Verstärkung des gestreckten Pulses ist nun möglich. Die Intensität des Pulses wird größer. Anschließend durchläuft der Puls die Kompressoranordnung und wird zu seiner ursprünglichen Pulsdauer komprimiert. Die Spitzenintensität des Pulses erreicht schließlich die zur Bearbeitung nötigen Werte. Innerhalb des Kompressors wird auf transmittive Optiken verzichtet, da die am Ausgang des Kompressors sehr hohen Ausgangsleistungen diese beschädigen könnten. Im benutzten CPA-System wurde der Puls mittels einer Gitter-Anordnung um einen Faktor 4000 auf Pulsdauern von etwa 400 ps gestreckt. Die prinzipielle Anordnung der Gitterkonfiguration ist in Abbildung 4.9 dargestellt. Nach der Beugung an dem Gitter durchlaufen langwelligere (*rote*) Anteile des 7-10 nm-breiten Pulses einen kürzeren Weg im Vergleich zu den kürzerwelligen (*blauen*) Anteilen. Die Pulse werden in sich auf das Gitter zurück reflektiert. Anschließend laufen

daher die roten Anteile voran, die blauen Anteile folgen, der Puls besitzt einen positiven Chirp.

Im Kompressor werden die Pulse in einem dem Stretcher sehr ähnlichen Aufbau wieder in der Zeit gestaucht. Lediglich auf die Verwendung einer Linse wird im Kompressor aufgrund der hohen Spitzenintensitäten der komprimierten Pulse verzichtet. Auch ein exaktes Zurückreflektieren wie im Stretcher wird vermieden. Der Puls wird leicht verkippt gegenüber dem Eingangspuls ausgekoppelt, da ein Auskoppeln mithilfe von Strahlteiler-elementen, wie es im Falle des Stretchers vorgenommen wird, vermieden werden soll. Im Gegensatz zum Stretcher besitzt der Kompressor eine negative Gruppengeschwindigkeitsdispersion, so dass anschließend alle spektralen Anteile des Pulses wieder übereinander liegen.

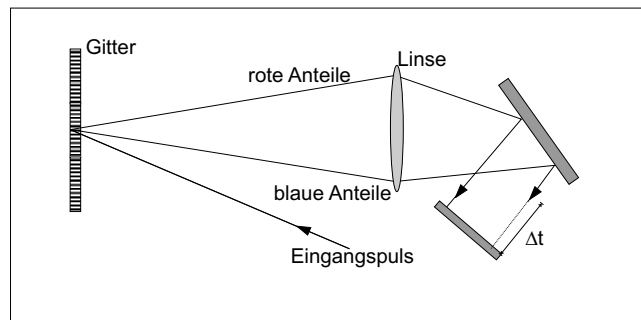


Abbildung 4.9.: Aufbau des Stretchers zur zeitlichen Dehnung der ultrakurzen Pulse.

Im vorliegenden System konnte mittels eines Retroreflektors die Strecke, die der spektral aufgespaltene Puls durchläuft, im μm -Bereich eingestellt werden. Die Pulsdauer war so im Bereich von 100 fs - 2 ps frei wählbar. Bei nicht maximaler zeitlicher Kompression trägt der Puls daher einen nicht vollkommen korrigierten, positiven Chirp durch unvollständige Kompression in sich.

4.3.2. Verstärker

Der Aufbau des gesamten Verstärkersystems ist in Abbildung 4.10 dargestellt. Im Zentrum des Verstärkers befindet sich wiederum ein Ti:Sa-Kristall, der mittels eines intracavity-frequenzverdoppelten Nd:YLF-Laser gepumpt wird. Die Ausgangsleistung im güte-

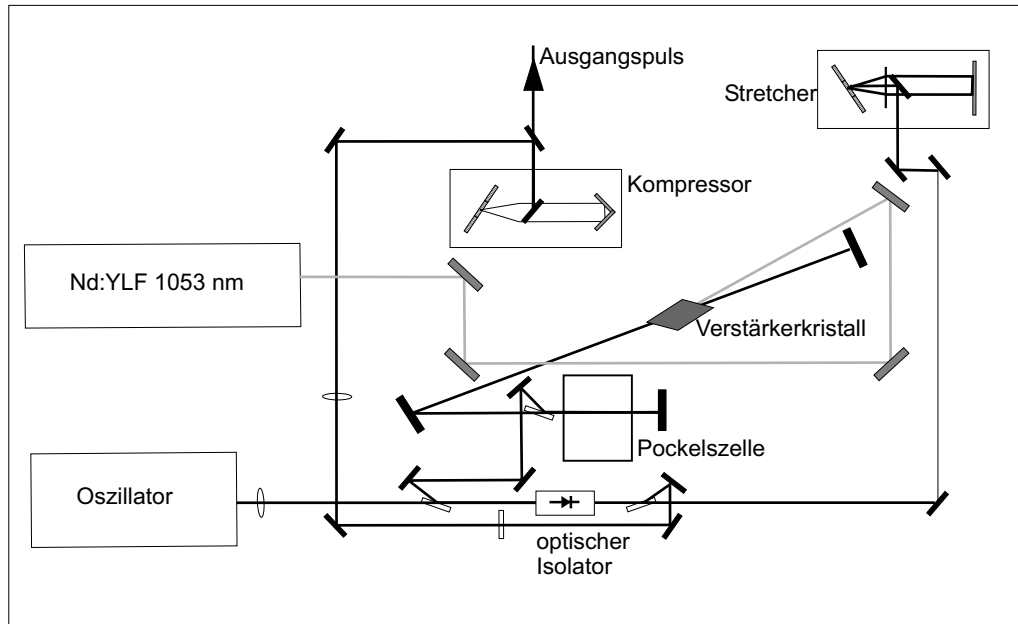


Abbildung 4.10.: Gesamter Aufbau des CPA-Verstärkersystems.

geschalteten Betrieb betrug 8 Watt. Die Repetitionsrate des Lasers ließ sich zwischen 1 kHz und 10 kHz variabel verändern. Der Ti:Sa-Kristall befindet sich im Zentrum eines gefalteten Resonators, der den sogenannten regenerativen Verstärker bildet. Zur Einbeziehungsweise Auskopplung der zu verstärkenden Pulse in diesen Resonator ist eine Pockelszelle in den Aufbau integriert. Durch einen sogenannten $\frac{\lambda}{4}$ -Spannungspuls an der Pockelszelle kann die Polarisation eines Laserpulses von horizontal-polarisiert durch zweimaliges Passieren der Pockelszelle in vertikal-polarisiert gedreht werden. Mittels eines Strahlteilers kann so ein Puls aus der 60 MHz-Folge der Oszillatorpulse ausgewählt und in den regenerativen Verstärker eingekoppelt werden. Ohne die Oszillatorpulse beziehungsweise bei deren nicht korrekter Einkopplung kann es durch die Pockelszelle zur Güteschaltung des Verstärkers kommen. Abbildung 4.11 zeigt ein solches Signal. Die aufmodulierte Struktur gründet sich im Anschwingen zweier konkurrierender longitudinaler Moden (engl. *mode-beating*). Bei Umlauf des Oszillatorpulses in dem gepumpten Ti:Sa-Kristall wird dieser hochverstärkt. In Abbildung 4.12 ist ein entsprechendes Signal, das an einem der hochreflektierenden Resonatorspiegel aufgenommen wurde, dargestellt.

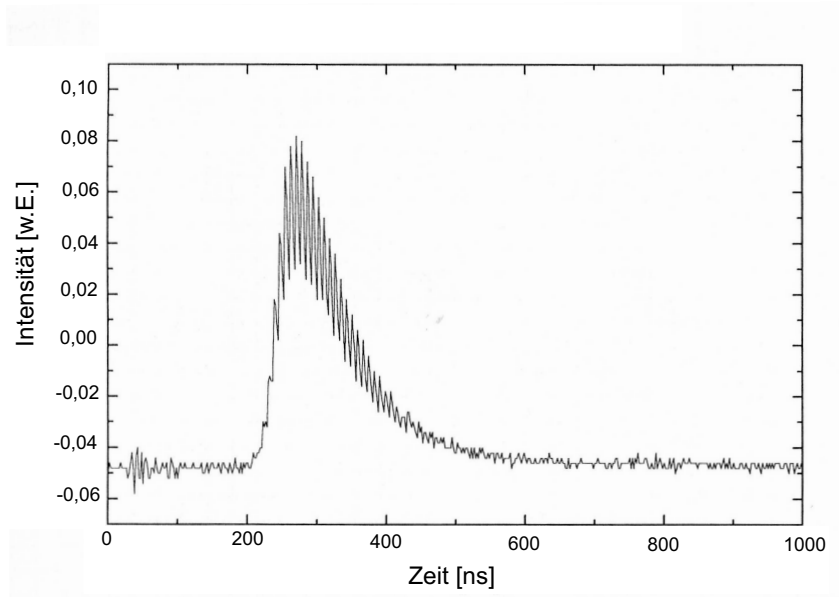


Abbildung 4.11.: *Resonatorinterne Intensität des regenerativen Verstärkers ohne Einkoppeln des Seed-Pulses. Bedingt durch das Anschwingen zweier benachbarter Moden kommt es zum sogenannten Mode-Beating.*

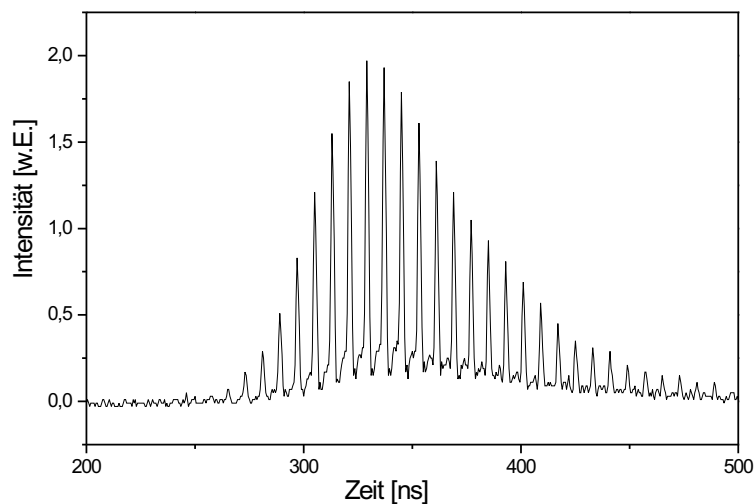


Abbildung 4.12.: *Intensitätsentwicklung eines im Resonator umlaufenden Puls. Die Intensität wird bis zu einem Maximum verstärkt. Ohne ein Auskoppeln verringert sich diese wieder durch resonator-interne Verluste.*

Bei jedem Umlauf erfährt die Intensität des Pulses eine Verstärkung; um einen 25 pJ-Puls auf 100 μJ zu verstärken, bedarf es etwa 50 Umläufe mit einer Umlaufdauer von jeweils 7 ns. Sobald die maximale Verstärkung erreicht ist, nimmt die Intensität des im Resonator umlaufenden Puls durch resonatorinterne Verluste wieder ab. Durch ein erneutes Schalten der Pockelszelle um wiederum $\frac{\lambda}{4}$ kann der im Resonator eingefangene Puls wieder ausgekoppelt werden. Aufgrund der begrenzten Pumpleistung des Nd:YLF-Lasers und der begrenzten thermischen Belastbarkeit des Verstärkersystems wird nur jeder 20.000-te Puls aus der 60 MHz-Pulsfolge in den regenerativen Verstärker eingekoppelt und hochverstärkt. Somit ergibt sich die maximale Repetitionsrate des Lasersystems zu 3 kHz.

4.4. Charakterisierung von kurzen Pulsen

4.4.1. Autokorrelation

Eines der Hauptkriterien zur Bewertung von ultrakurzen Pulsen ist die Überprüfung der Pulsdauer. Da im Femtosekundenbereich keine geeigneten Detektoren mit einer ausreichenden Zeitauflösung zur Verfügung stehen, muss die Laserpulsdauer über Autokorrelation ermittelt werden. Dabei wird der zu charakterisierende Puls mit sich selbst vermessen. Das zugrunde liegende Prinzip ist in Abbildung 4.13 dargestellt.

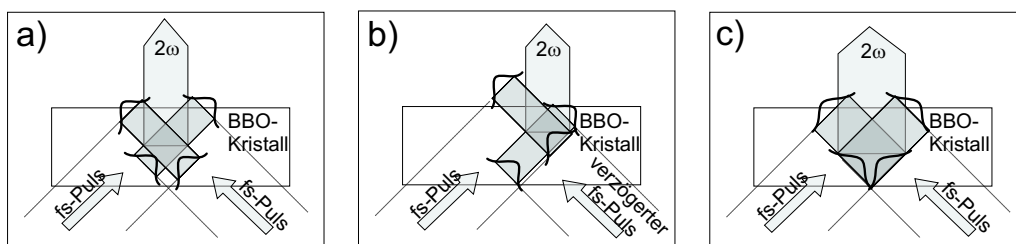


Abbildung 4.13.: Prinzip der Autokorrelation; Pulsvermessung bei richtiger Justage (a), Verzögerung eines Teilpulses zur Kalibrierung der CCD-Zeile (b), bei entsprechend längeren Pulsen wird die räumliche Ausdehnung der 2ω -Strahlung breiter (c).

Der zu vermessende Puls wird mittels eines Strahlteilers in zwei gleiche Teile aufgeteilt. Ein Teil des Pulses verläuft anschließend über eine variabel einzustellende Verzögerungs-

strecke. Anschließend werden die beiden Pulsteile in einem Verdopplerkristall, üblicherweise Beta-Barium-Borat (BBO), überlagert. Falls die Strecken, die die einzelnen Pulsteile zurücklegen, exakt gleich lang sind, überlagern sich beide Pulse im Kristall, siehe Abbildung 4.13a. Bei geeigneter Stellung des Kristalls kann es zur Phasenanpassung zwischen den Pulsen kommen und auf der Winkelhalbierenden wird frequenzverdoppeltes Licht emittiert.

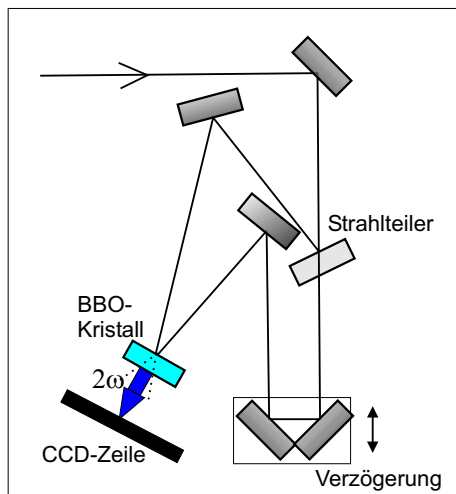


Abbildung 4.14.: *Single-Shot-Autokorrelatoraufbau.*

Da die beiden Pulse unter einem bestimmten Winkel überlappen, kann das so emittierte blaue Licht mittels einer CCD-Zeile relativ einfach und untergrundfrei detektiert werden. Die räumliche Lichtverteilung der verdoppelten Strahlung entspricht dabei der sog. Autokorrelationsfunktion. Über eine definierte Verzögerung einer der beiden Teilpulse kann die räumliche Ausdehnung der CCD-Zeile durch eine Verschiebung des 2ω -Signals kalibriert werden (siehe Abbildung 4.13.b.). Eine Verlängerung der Pulsdauer resultiert in einer entsprechenden räumlichen Verbreiterung des Überlapps der beiden Teilpulse im BBO-Kristall und somit zu einem

räumlich breiteren Signal an verdoppelter Strahlung, Abbildung 4.13.c. Die Breite der Autokorrelationsfunktion skaliert daher linear mit der Pulsdauer der zu vermessenden Pulse [Rul 98]. Bei Kenntnis des spektralen Verlaufs des zu vermessenden Laserpulses kann anschließend die Pulsdauer errechnet werden (näheres siehe Abschnitt 4.4.2). Da jeweils ein- und derselbe Puls zur Vermessung benutzt wird und kein Mittelungsverfahren zur Aufnahme des Autokorrelationssignals nötig ist, spricht man von einem Single-Shot-Autokorrelator [Sal 87]. Ein solcher Autokorrelator wurde im Rahmen dieser Arbeit aufgebaut (Abbildung 4.14). Zusätzlich zu diesem System stand ein sogenanntes FROG-Autokorrelationssystem (engl. *frequency resolved optical gating*) der Firma FEMTOS zur Verfügung. Im FROG wird das frequenzverdoppelte Licht vor Auswertung durch die CCD-Zeile über ein Gitter spektral aufgespalten. Zusätzlich zu der Information über

die Pulsdauer ist so eine Messung der spektralen Zusammensetzung möglich, auch im Hinblick auf einen eventuellen Chirp.

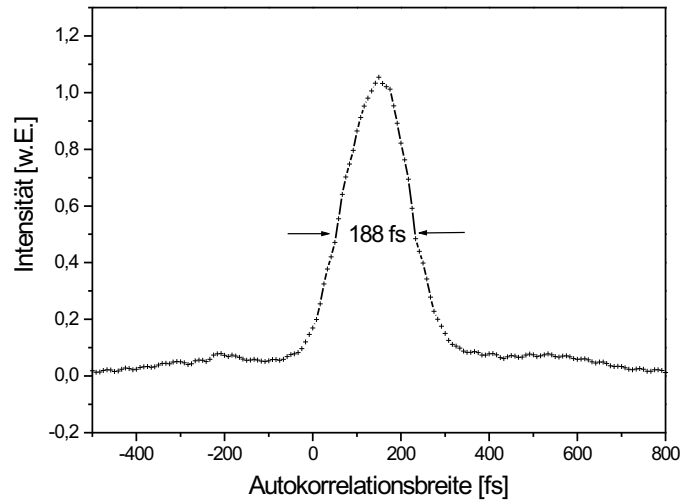


Abbildung 4.15.: Autokorrelationssignal eines hochverstärkten fs-Pulses aufgenommen mit einem Single-Shot-Autokorrelator. Die Autokorrelationsbreite beträgt 188 fs.

In Abbildung 4.15 ist ein Autokorrelationssignal eines fs-Pulses nach Verstärkung im regenerativen Verstärker dargestellt. Die Autokorrelationsbreite des Pulses beträgt 188 fs. Die räumliche Ausdehnung auf der zur Messung verwandten CCD-Zeile hat eine FWHM-Breite von etwa $110 \mu\text{m}$. Bei bekanntem Spektrum kann diese Breite in eine zeitliche Breite umgerechnet werden.

Vor der Verstärkung im CPA-System besitzen die Pulse eine Autokorrelationsbreite um 110 fs, siehe Abbildung 4.16. Aufgrund der hohen Repetitionsrate im Bereich von 60 MHz wurde dieses Signal mittels eines interferometrischen Autokorrelators aufgenommen. Der Unterschied zum Single-Shot-Autokorrelator besteht im wesentlichen aus der Vermessung des Pulses über Interferenz durch einen Michelson-Interferometeraufbau. Ein Spiegel des Interferometers wird mit relativ niedriger Frequenz von einigen Hertz bewegt. Das ergebende Messsignal ist daher durch Interferenz moduliert, siehe Abbildung 4.16.

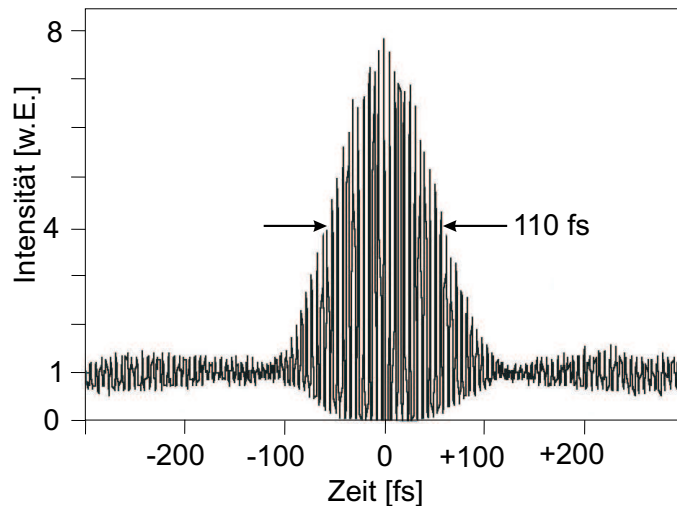


Abbildung 4.16.: Autokorrelationssignal mehrerer Oszillatorpulse aufgenommen mit einem interferometrischen Autokorrelator. Die Autokorrelationsbreite beträgt 110 fs.

4.4.2. Spektrum

Wie im vorhergehenden Abschnitt angesprochen, ist zur exakten Bestimmung der Pulsdauer eine Kenntnis des Spektrums vonnöten. Da Frequenz- und Zeitraum über Fouriertransformationen verknüpft sind, ist die jeweilige Pulsdauer eng an die spektrale Breite eines Pulses gekoppelt. Besitzt der Puls eine Gauß-förmige spektrale Intensitätsverteilung, so transformiert sich diese Gauß-Verteilung auch in den Zeitraum. Die FWHM-Breite in den jeweiligen Räumen ist durch das Zeit-Bandbreiten-Produkt verknüpft [Sie 86]:

$$(4.1) \quad \Delta f \Delta \tau \geq 0,5$$

Ein sogenannter bandbreiten-begrenzter Puls erfüllt Gleichung 4.1 mit Werten um 0,5. Besitzt der Puls hingegen einen Chirp oder eine Phasen-Substruktur beziehungsweise kein reines Gaußspektrum oder *Sech*²-Spektrum, so nimmt das Zeit-Bandbreiten-Produkt Werte deutlich über 0,5 an.

Zusätzlich wird der zeitliche Verlauf des Pulses und somit auch der spektrale Verlauf zur absoluten Bestimmung der Pulsdauer im Rahmen der Autokorrelation benötigt. Durch die in Abschnitt 4.4.1 geschilderten Messmethoden werden lediglich die Autokorrelationsbreiten der jeweiligen Pulse ermittelt. Je nach Spektrum muss diese Breite durch

entsprechende Faktoren korrigiert werden. Für ein Gauß-förmiges Spektrum ergibt sich ein Korrekturfaktor von 0,707; ein $Sech^2$ -Verlauf ergibt einen Korrekturwert von 0,648 [Rul 98].

Zur Kontrolle der Spektren stand ein Spektrograph der Firma IST REES für den Bereich zwischen 800 und 2000 nm sowie für den Bereich zwischen 200 und 1000 nm zur Verfügung. Die Ausleserate des Detektorarrays betrug etwa 100 Hz und begrenzte damit den Einsatz des Spektrographen auf sehr hohe Repetitionsraten im MHz-Bereich. Mit diesem Gerät wurden die Spektren der Oszillatorpulse vor und nach Frequenzverdopplung kontrolliert. Zur Erfassung des Spektrums der hochverstärkten Pulse mit Repetitionsraten im kHz-Bereich wurde ein Spektrograph der Firma ANDO mit einem Messbereich zwischen 350 nm und 1750 nm eingesetzt.

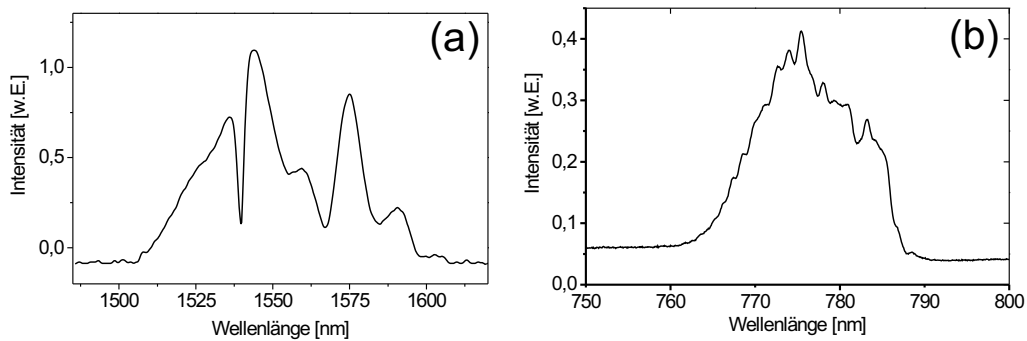


Abbildung 4.17.: Spektren der Faserlaser-Oszillatorpulse vor (a) und nach Frequenzverdopplung (b) in der PPLN-Struktur, [Rip 00].

Die Spektren der Oszillatorpulse sind in Abbildung 4.17.a. und b. wiedergegeben. Spektrum 4.17a. zeigt die spektrale Intensität der fs-Pulse nach Auskoppeln aus dem Faserlaseroszillator. Das Spektrum ist bedingt durch Dispersion höherer Ordnung inhomogen und von einzelnen Intensitätsspitzen durchsetzt. Die gesamte Breite beträgt etwa 60 nm um eine Zentralwellenlänge von 1550 nm. Das inhomogene Spektrum lässt eine exakte Umrechnung der Autokorrelationsbreite des Faserlasersignals aus Abschnitt 4.2.2 nicht zu. Die gemessene Autokorrelationsbreite von 110 fs gibt daher nur eine obere Grenze für die Pulsdauer der Oszillatorpulse wieder.

Nach Frequenzverdopplung in der periodisch-gepolten Struktur ergibt sich eine deutliche Glättung des Spektrums (siehe Abbildung 4.17.b.). Dies hängt mit Zwei-Wellen-Mischprozesse innerhalb des Lithium-Niobats zusammen. Die spektrale FWHM-Breite beträgt etwa 17 nm. Die scharfen Kanten am Rande des Spektrums werden durch die begrenzte spektrale Akzeptanz der periodischen Struktur hervorgerufen.

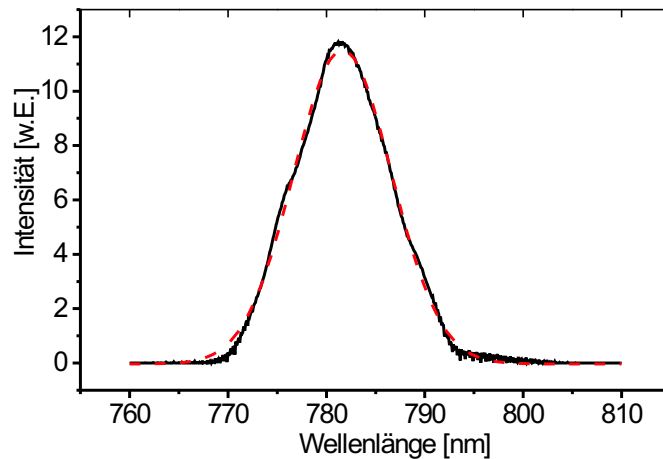


Abbildung 4.18.: *Spektrum der ultrakurzen Pulse nach Durchlauf durch den regenerativen Verstärker, es ergibt sich ein nahezu reines Gauß-förmiges Spektrum, siehe gestrichelten Fit, [Rip 00]*

Die hochverstärkten Pulse besitzen das in Abbildung 4.18 dargestellte Spektrum. Die spektrale Breite beträgt 12,7 nm. Der Verlauf der spektralen Intensität ist nahezu Gauß-förmig. Die gestrichelte Kurve entspricht einer Gauß-Kurve. Die Pulsdauer dieser Pulse errechnet sich aus der Autokorrelationsbreite von 188 fs (siehe Autokorrelationssignale aus Abbildung 4.15) unter der Annahme eines Gauß-förmigen Spektrums zu 122 fs. Das Zeit-Bandbreitenprodukt der hochverstärkten Pulse beträgt daher etwa 0,75. Die Abweichung vom Wert eines bandbreiten-begrenzten Pulses ist durch nicht vollständige Komprimierung innerhalb der Kompressoranzordnung zu erklären. Während der Frequenzverdopplung innerhalb der periodisch-gepolten Struktur erfährt der Puls aufgrund von Dispersion einen Chirp, der nicht vollständig durch die Kompressoranzordnung zu kompensieren ist. Zusätzlich ist die Bandbreite der Gitteranzordnung des Kompressors begrenzt und führt zu Verlusten und damit ebenfalls nicht bandbreiten-begrenzten Pulsen.

5. Experimentelle Methoden der Gewebedisruption an Modellsubstanzen

5.1. Überblick

Zur Bestimmung geeigneter Laserparameter für die intrastromale Photodisruption und zur näheren Untersuchung der Begleiteffekte der Gewebearbeitung mittels ultrakurzer Pulse wurden grundlegende Untersuchungen an Modellsubstanzen vorgenommen. Zu Beginn stand dabei die Ermittlung der zum optischen Durchbruch nötigen Intensitätsschwelle für verschiedene Fokussierungswinkel und Pulsdauern im Vordergrund. Des Weiteren wurden mittels Kurzzeitfotografie Aufnahmen der Entstehung und Dynamik laserinduzierter Kavitationsblasen angefertigt. Die Auswertung dieser Aufnahmen beinhaltete neben der reinen Größenvermessung weiterführende Rechnungen im Hinblick auf die am Laserfokus deponierten Energie. Zusätzliche Begleiteffekte wurden durch Druckmessungen, chemische Analysen von Restprodukten und durch spektroskopische Messungen näher untersucht.

5.2. Bestimmung der Durchbruchschwelle

5.2.1. Bestimmung der Fokusgröße

Voraussetzung für eine genaue Bestimmung der zum Durchbruch führenden Intensitätsschwelle ist eine möglichst exakte Kenntnis der Fleckgröße des fokussierten Laserstrahls am Ort des Durchbruchs. Hierzu wurde eine Messerschneide senkrecht zur Laserstrahlachse verfahren und die transmittierte Strahlung gemessen. Aus dem sich ergebenden Verlauf kann durch Differentiation das Strahlprofil gewonnen werden. Die einzelnen $\frac{1}{e^2}$ -Radien dieser Profile wurden über verschiedene z -Positionen entlang der Laserstrahlachse aufgenommen und aufgetragen. Über die folgende Formel konnte der minimale Strahlradius im Fokus ω_0 bestimmt werden [Kog 66]:

$$(5.1) \quad \omega(z) = \omega_0 \sqrt{1 + \left(\frac{M^2 \lambda_0 (z - z_0)}{\pi n_0 \omega_0^2} \right)^2}$$

M^2 stellt dabei ein Maß für die Fokussierbarkeit der Laserstrahlung, i.e. die Abweichung der real erreichbaren von der theoretisch möglichen Fleckgröße, dar. Für jede der verwendeten Fokussieroptiken als auch für jede eingestellte Pulsdauer wurde so die erreichte Fleckgröße der Laserstrahlung eruiert.

5.2.2. Schwellenergie für verschiedene Pulsdauern

Zur Bestimmung der Durchbruchschwelle können verschiedene Kriterien als Anhaltspunkt dienen. Im Bereich relativ langer Pulse um einige Nanosekunden bis hin zu etwa 10 Pikosekunden ist der optische Durchbruch begleitet von Plasmaleuchten im sichtbaren Wellenlängenbereich, welches relativ problemlos detektiert werden kann. Bei Reduzierung der Laserpulsdauer auf Werte von einigen Pikosekunden beziehungsweise im Femtosekundenbereich konnte diese Strahlung bislang nicht nachgewiesen werden [Noa 98]. Eine andere Möglichkeit stellt die Detektion der den Durchbruch begleitenden Druckwellen dar. Da die entstehenden Drucktransienten im fs-Bereich sehr schnell gedämpft werden, können diese unter Umständen unter der Detektionsempfindlichkeit der verwandten Drucksensoren liegen und so zu verfälschten beziehungsweise zu erhöhten Schwellwerten führen.

Ein zuverlässigeres Kriterium bildet die Detektion der entstehenden Kavitationsblase, da auch durch diese letztlich das Gewebe getrennt wird. Die Blase kann direkt optisch durch Streuung eines Probelerstrahls oder durch geeignete abbildende Systeme nachgewiesen werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Detektion mithilfe stark vergrößernder Kurzzeitfotografie gewählt. Auf den Messaufbau wird im folgenden Abschnitt 5.3.1 genauer eingegangen. Für eine feste Fokusgröße wurde die Laserpulsenergie so weit erhöht, bis ein reproduzierbares Auftreten einer Kavitationsblase am Ort des Fokus festgestellt werden konnte. Dazu wurde das Fokusvolumen etwa $2 \mu\text{s}$ nach der Laserpulsapplikation über eine Kamera beobachtet. Die so erhaltene Energie bezieht sich somit auf ein 100-prozentiges Auftreten des optischen Durchbruchs und wird im Folgenden daher mit E_{100} bezeichnet.

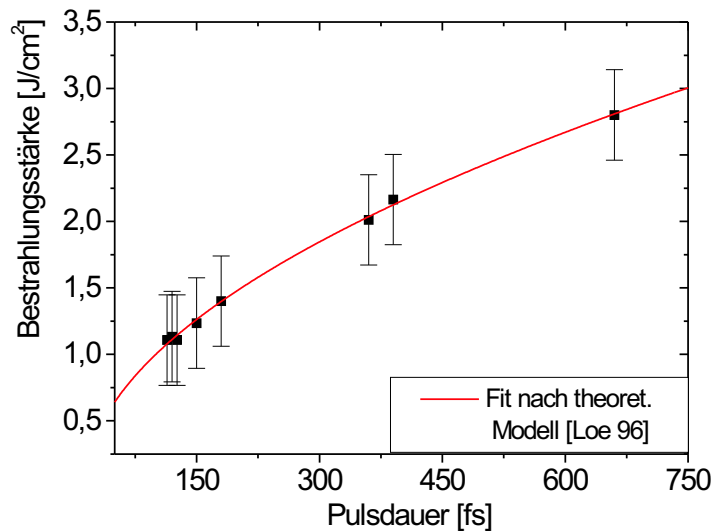


Abbildung 5.1.: Schwellbestrahlungsstärke zur Durchbrucherzeugung in Wasser bei Fokussierung mittels der 30 mm-Linse für Pulsdauern zwischen 120 fs und 650 fs.

Der applizierte Laserpuls wurde seitlich in eine mit Wasser gefüllte Küvette fokussiert. Abbildung 5.1 zeigt die sich ergebenden Schwellenergien bei Fokussierung über eine 30 mm-Linse ($\theta_{\text{Fokus}} = 11,4^\circ$) für Pulsdauern von 120 fs bis 650 fs. Der eingezeichnete Fit zeigt einen Verlauf $f(\tau) \sim \tau + \sqrt{\tau}$ basierend auf theoretischen Modellen von Loesel et. al. [Loe 96]. Die geringste Pulsdauer liefert entsprechend der Erwartungen die geringste Schwellenergie beziehungsweise Schwellintensität, da die Fleckgröße konstant

gehalten wurde.

5.3. Kavitationsblasendynamik

5.3.1. Kurzzeitfotografie

Mittels der Kurzzeitfotografie lässt sich der Ablauf der dynamischen Kavitationseffekte am Ort des Durchbruchs beobachten. Die aufgenommenen Bilder stellen dabei nicht Aufnahmen ein und desselben Ereignisses dar. Vielmehr wird ein Einzelbild pro Ereignis aufgenommen. Mit jeder neu entstehenden Kavitationsblase wird die Verzögerung der Aufnahme gegenüber dem Laserpuls um einige Nanosekunden verschoben. Voraussetzung ist eine hohe Reproduzierbarkeit der stattfindenden Ereignisse am Ort des Laserfokus. Die in dieser Arbeit präsentierten Aufnahmen wurde mittels sogenannter Hellfeldschlierenfotografie aufgenommen. In Abbildung 5.2 ist der verwendete Aufbau dargestellt.

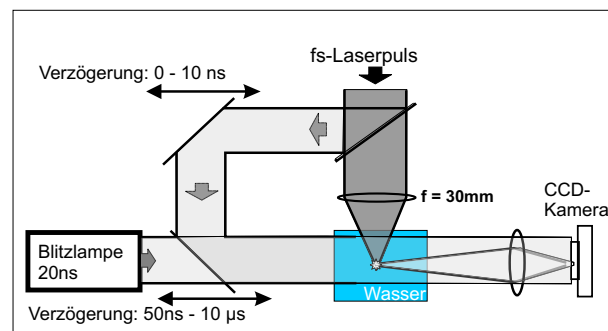


Abbildung 5.2.: Aufbau der Hellfeldschlierenfotografie zur Beobachtung der Kavitationsblasen.

Der Ort des Laserfokus wurde mit einem 20 ns-Lichtpuls aus eine Blitzlampe der Firma NANOLITE beleuchtet. Die Verzögerung dieses Pulses gegenüber dem applizierten Laserpuls ließ sich in 50 ns-Schritten einstellen. Die so beleuchteten Vorgänge wurden mittels einer stark-vergrößernden Optik ($750\times$) auf den CCD-Chip einer Kurzzeitkamera der Firma PCO, Typ Flashlight, abgebildet. Die schnellste Verschlusszeit der Kamera betrug $1\ \mu\text{s}$. Die erreichbare Zeitauflösung determinierten daher die 20 ns-Pulse der Blitzlampe. Um Bilder mit höherer Zeitauflösung zu erstellen, diente ein Teil des applizierten La-

serpulses als Beleuchtung, der zuvor über einen Strahlteiler ausgekoppelt und über eine Verzögerungsstrecke zum Fokusvolumen geführt wurde. Zusätzlich wurde eine Repetitionsrate des Lasers von 10 Hz gewählt, um eine Wechselwirkung mit zuvor produzierten Blasen auszuschließen.

Dynamik im ns-Bereich (Beleuchtung mittels fs-Pulsen)

Aufgrund der Kohärenz der fs-Pulse traten bei der Beleuchtung Speckle-Muster auf. Um den Kontrast der Aufnahmen zu erhöhen, wurde von den einzelnen Bildern eine digitale Hintergrundsubtraktion durchgeführt.

Bereits bei Einstellung von 1 ns Zeitverzögerung ließ sich am Ort des Fokus die Ausbildung einzelner auf den Fokus zulaufender Filamente beobachten (siehe Abbildung 5.3). Diese blieben über den einstellbaren Zeitraum bis zu 11 ns in Form und Größe unverändert. Mit zunehmender Pulsenergie wuchsen diese filamentartigen Strukturen dem einfallenden fokussierten Laserstrahl entgegen.

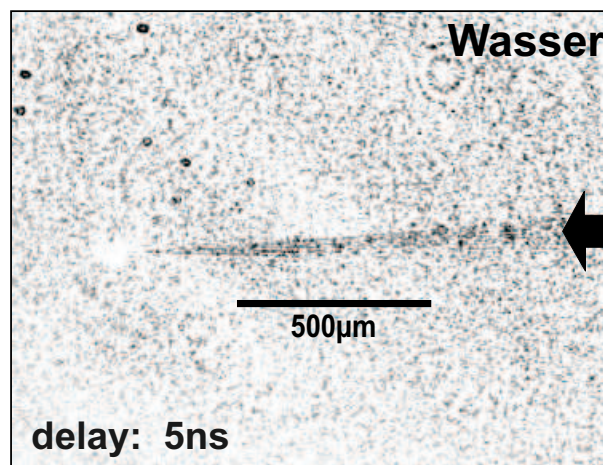


Abbildung 5.3.: Filamentbildung in Wasser 5 ns nach Laserpulsapplizierung. Der fokussierte Laser fällt von rechts ein (Pfeil), [Maa 99].

Diese Streifen- beziehungsweise Filamentbildung konnte bereits von Noack [Noa 98] beobachtet werden. Aufgrund ihrer Lebensdauer von einigen μs wurden diese Streifen als lokale Aufheizung des Wassers durch den filamentierten Laserstrahl gedeutet.

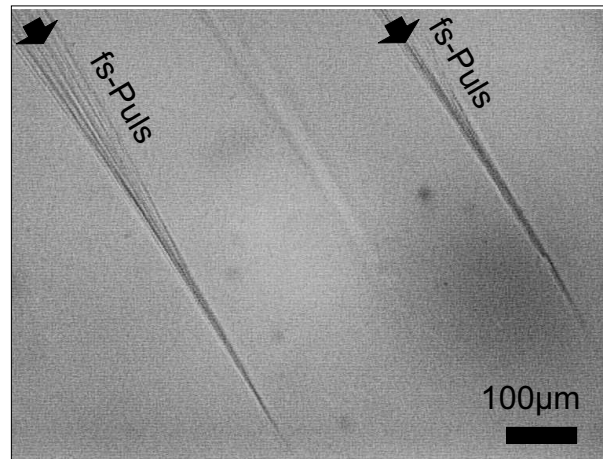


Abbildung 5.4.: *Filamentbildung in Gelatine aufgenommen 10 min. nach Erzeugung durch mehrere Laserpulse.*

Bei Bestrahlung einer Gelatine-Probe mit 95 % Wassergehalt durch den fokussierten Laser ließ sich eine identische Filamentbildung beobachten. Diese ausgebildeten Filamente blieben jedoch längerfristig in der Gelatineprobe erhalten und waren auch mehrere Minuten nach der Bestrahlung mit dem Lichtmikroskop sichtbar (siehe Abbildung 5.4). Die Durchmesser dieser Filamente lagen im Bereich um $3\ \mu\text{m}$. Mit zunehmender Zahl der applizierten Laserpulse prägten sich die Filamentstrukturen intensiver aus, bis der Kontrast ab etwa 100 Pulsen konstant blieb. Zusätzlich gebildete Filamente konnten nicht beobachtet werden, lediglich bereits bestehende wurden intensiviert.

Die Erzeugung identischer Strukturen gelang auch in PMMA-Proben, wie in Abbildung 5.5 gezeigt. Bei den sehr hohen Pulsenergien, bis zu $300\ \mu\text{J}$, zeigten sich im Verlauf einzelner Filamente eine Serie von Schäden beziehungsweise Durchbruchstellen.

Als Entstehungsursache für diese Streifen ist sicherlich der Einfluss der Selbstfokussierung zu nennen. Durch Inhomogenitäten im Strahlprofil (engl. *Hot Spots*) treten vereinzelt Orte mit erhöhter Intensität auf, die durch Selbstfokussierung zur Filamentierung des Strahls führen [Yam 01]. Entlang des Verlaufs eines solchen Filaments ist die Intensität noch nicht ausreichend um die Schwellintensität zur Zündung eines Durchbruchs zu erzielen. Jedoch kommt es bedingt zur Strukturänderung und somit Brechungsindexänderung, wie sie beobachtet werden konnte. Als Ursache für diese Strukturverände-

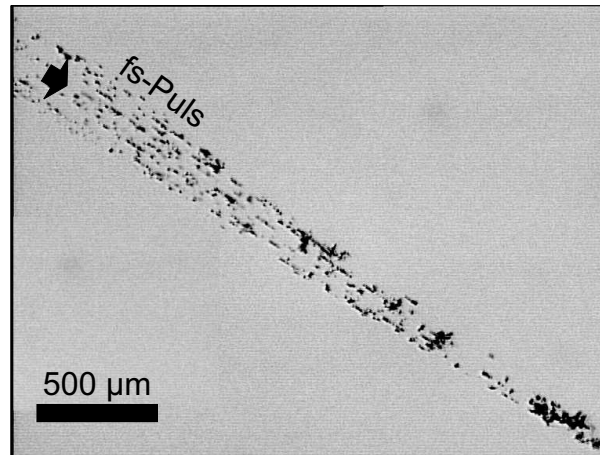


Abbildung 5.5.: *Filamentierung in PMMA. Die einzelnen Durchbruchstellen sind innerhalb einzelner Filamente sichtbar.*

nung käme ein Aufschmelz- und anschließender Rekristallisationsprozess in Frage. Die nicht vollkommen reversible Kristallisation führt zur Strukturveränderung des Mediums. Eine entsprechende Aufschmelzung verbunden mit einer folgenden Rekristallisation des bearbeiteten Materials knapp unterhalb der Abtragungsschwelle konnte von Solokowski et. al. durch Röntgenbeugungsexperimente in Silizium nachgewiesen werden [Sol 98].

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine Änderung im Brechungsindex durch gezieltes Arbeiten knapp unterhalb der Intensitätsschwelle für den optischen Durchbruch erreichen und dadurch Wellenleiterstrukturen herstellen [Hir 98] [Nol 99b]. Beispielsweise konnten in Experimenten von Hirao et. al. eine Brechungsindexerhöhung um 0,035 durch Applikation von 10 Laserpulsen knapp unterhalb der Schwelle erreicht werden. Die Gruppe um Chris Schaffer erreichte ähnliche Werte mit einer Erhöhung von 0,030 nach 20 Pulsen [Sch 00]. Beide Gruppen führen diese Brechungsindexerhöhung auf eine lokale Dichteerhöhung zurück.

Ob die in Wasser gefundenen Brechungsindexvariationen tatsächlich auf thermische Erwärmung zurückzuführen sind, lässt sich anhand von Rechnungen nur schwer abschätzen. Aufgrund der relativ groben Auflösung der Aufnahmen stellt sich bereits eine Schätzung der Anzahl und Länge der einzelnen Filamente als sehr schwierig dar. Wird als grobe Abschätzung eine Länge von etwa 1,1 mm angenommen und eine räumliche Ausdehnung von etwa $3 \mu\text{m}$ im Durchmesser, analog zu den in Gelatine beobachteten Strukturen und

von einer Anzahl von 10 solcher Filamente ausgegangen, so errechnet sich das Volumen dieser Streifen insgesamt zu $3,2 \times 10^{-7} \text{ cm}^3$. Die Energiedichte ergibt sich unter der Annahme, dass die gesamte deponierte Energie in die Bildung der Streifen konvertiert wird und unter Berücksichtigung einer 48 %-igen Transmission zu $E_{Dichte} = 0,163 \frac{\text{kJ}}{\text{cm}^3}$. Die resultierende Temperaturerhöhung innerhalb der Streifen läge damit um $38 \text{ }^\circ\text{C}$. Dies entspricht einer Brechungsindexveränderung um etwa 0,005.

Dynamik im μs -Bereich (Beleuchtung mittels 20 ns-Pulsen)

Eine Abfolge der Kavitationsblasendynamik bei Fokussierung mittels einer 30 mm-Linse eines 175 fs-Pulses bei einer Pulsenergie von $5 \mu\text{J}$ ist in den Abbildungen 5.6 gegeben. Die eingestellte Verzögerung des beleuchtenden Pulses ist in der linken unteren Ecke des jeweiligen Bildes angegeben. Im Rahmen der Arbeit wurde so durch Aneinanderreihen aus 200 Einzelbildern eine Filmsequenz zur Veranschaulichung der dynamischen Prozesse erstellt. Aus diesen sind hier 20 Einzelbilder dargestellt. Die Abfolge ist nicht mit äquidistanter Verzögerung abgebildet, um die wichtigsten Schritte in der Dynamik zu erfassen.

Zu Beginn, 50 ns nach der Energiedeponierung, bildet sich am Ort des Fokus eine Kavitationsblase. Sie folgt in Form der axialen Ausdehnung des fokussierten Laserstrahls, in dem die Intensitätsschwelle zur Plasmabildung überschritten wurde. Sehr deutlich ist die filamentähnliche Struktur der Energiedeponierung zu erkennen. Im Folgenden strebt die entstandene Blase der Kugelform entgegen. Die unterschiedlich starken Krümmungsradien bedingen aufgrund der Oberflächenspannung eine vertikale Ausdehnung, während sich die Blase in axialer Richtung einzuschnüren beginnt. Die Kugelform wird nach etwa $2,5 \mu\text{s}$ erreicht.

Die Wände der Blase schwingen über den Gleichgewichtsradius hinaus und führen zum Blasen kollaps $2,65 \mu\text{s}$ nach der Durchbruchzündung. Anschließend beginnt ein weiterer Schwingungszyklus. Im Gegensatz zum ersten Schwingungszyklus bildet sich die Blase nun in einer oblaten anstelle einer prolaten Form aus. Nach etwa $4 \mu\text{s}$ kollabiert auch diese Blase. Anschließend ist das Aufschwingen einer weiteren, radialsymmetrischen Blase nach etwa $4,2 \mu\text{s}$ zu beobachten. Diese Blase schwingt bis zu einer Größe von $6 \mu\text{m}$ Radius auf und bleibt in dieser Form bestehen. Sie bleibt, wie in den Abbildungen gezeigt, für

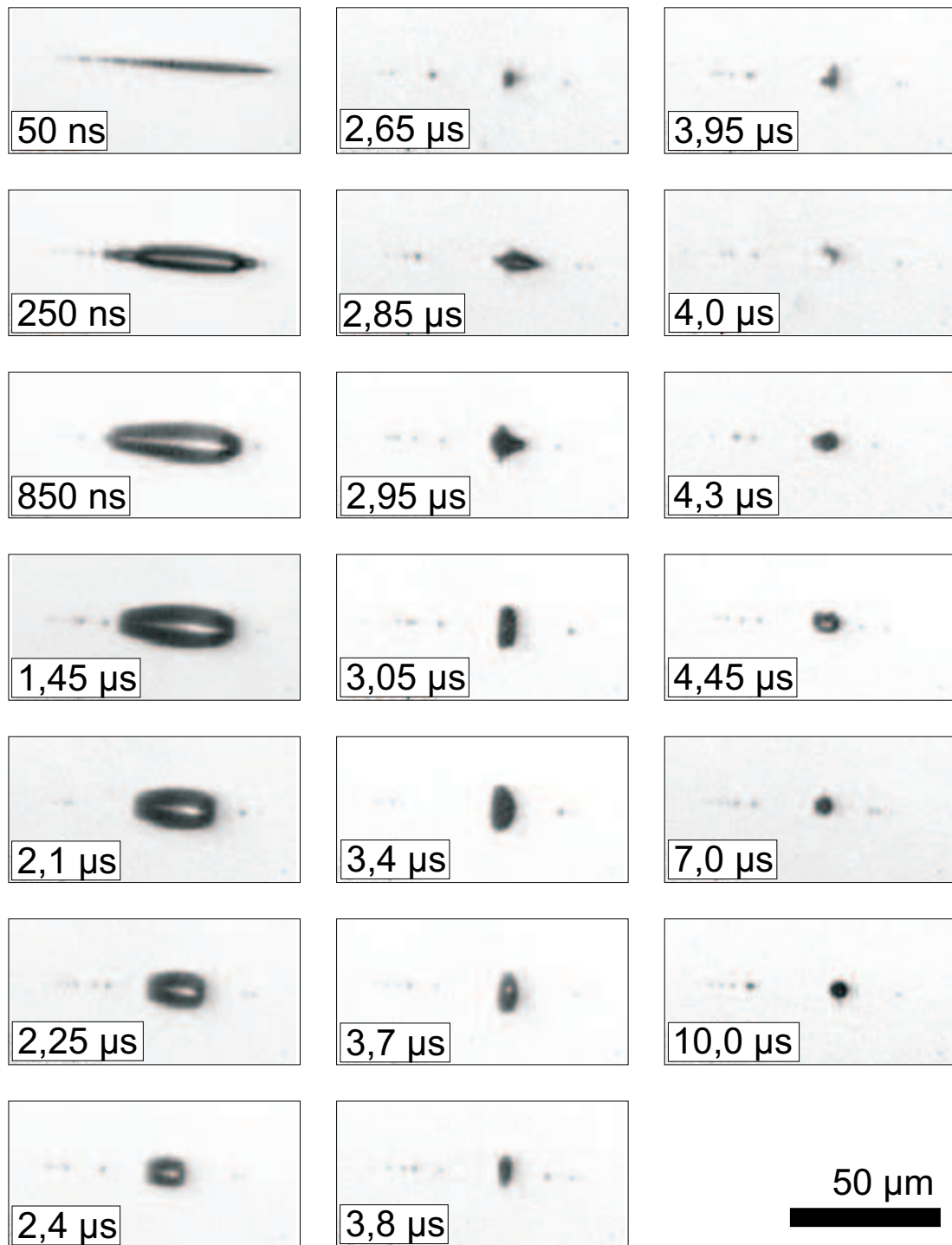


Abbildung 5.6.: Kavitationsblasendynamik 50 ns - 10 μs nach Durchbruchzeugung bei einer Pulsenergie von 5 μJ und Pulsdauer von 175 fs. Der Laser fällt von rechts ein [Rip 00].

weitere 10 μs stabil und beginnt zur Oberfläche des Wassers aufzusteigen. Im Hinblick auf das fehlende Kollabieren kann diese Blase nicht aus reinem Wasserdampf bestehen wie im Falle sonst beobachteter Kavitationsblasen, da die in der Blase befindlichen Gase nicht wieder kondensieren, sondern erst einige Millisekunden bis Sekunden später im Wasser in Lösung gehen.

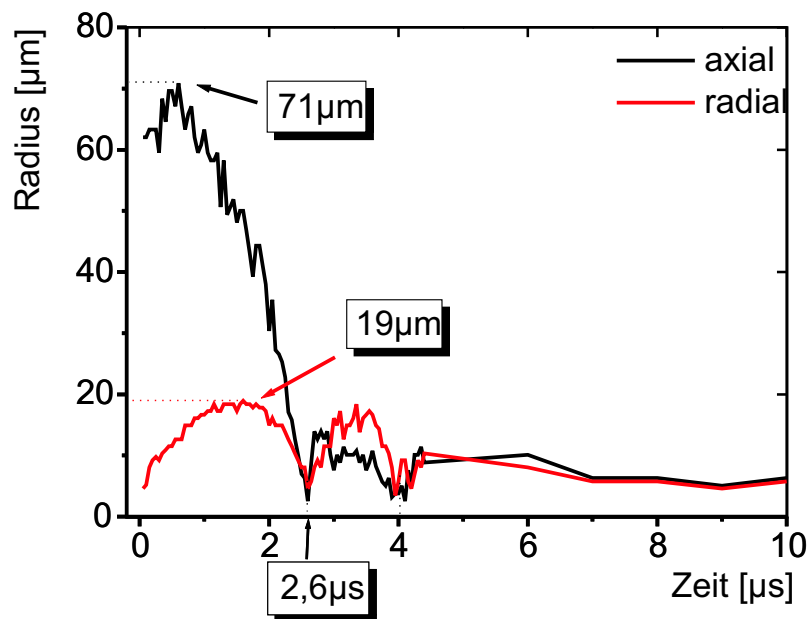


Abbildung 5.7.: Axialer und vertikaler Kavitationsblasenradius 50 ns-10 μs nach Plasmazündung, [Rip 00].

Der Graph in Abbildung 5.7 stellt die Ausdehnung der in Abbildung 5.6 gezeigten Kavitationsblase in axialer und vertikaler Richtung dar. Deutlich ist das Aufschwingen der Blase bis zu einem maximalen Radius von 71 μm in axialer Richtung und 19 μm in vertikaler Richtung zu erkennen. Bei 2,6 μs kollabiert die Blase sowohl in axialer als auch in vertikaler Richtung. Nach einem wiederholten Aufschwingen zu etwa 18 μm in axialer und vertikaler Richtung kollabiert die Blase ein zweites Mal bei etwa 4 μs und schwingt anschließend zu der bereits erwähnten Gasblase von 6 μm Radius auf. Auf die Bestimmung der in dieser Blase enthaltenen Gase wird in Abschnitt 5.5 näher eingegangen.

5.3.2. Konversion in mechanische Energie

Ausgehend von dem maximalen Radius der aufschwingenden Kavitationsblase und der Oszillationsperiode ist eine Berechnung der deponierten mechanischen Energie möglich. Basierend auf Rechnungen von Cole kann über die maximale Oberflächenspannung der ausgedehnten Kavitationsblase der Anteil der deponierten Energie extrahiert werden [Col48]:

$$(5.2) \quad E_{Kav} = \frac{4}{3}\pi(p_0 - p_v)R_{max}^3$$

Dabei wird als Radius R_{max} der maximale Radius der sphärischen Kavitationsblase angenommen, p_v steht für den Dampfdruck bei Umgebungstemperatur, p_0 bezeichnet den entsprechenden Dampfdruck bei atmosphärischem Druck. Bei nicht sphärischen Kavitationsblasen kann Untersuchungen von Vogel et. al. zufolge der entsprechende Radius einer kugelförmigen Blase mit äquivalentem Volumen eingesetzt werden [Vog 98b]. Aufgrund der unbestimmten Umgebungstemperatur wurde zur Berechnung der Parameter $p_0 - p_v$ aus der Rayleigh'schen Formel berechnet [Kna 71]:

$$(5.3) \quad R_{max} = \frac{T}{0,915\sqrt{\frac{4\rho_0}{p_0 - p_v}}}$$

ρ_0 stellt die Dichte des Wassers dar. Mit den zuvor gemessenen Radien $R_a = 71 \mu\text{m}$ für die maximale axiale Ausdehnung und $R_v = 19 \mu\text{m}$ ergibt sich als Radius $R_{max} = 36,14 \mu\text{m}$ der sphärischen Blase. Mit der Kollapszeit $T = 2,6 \mu\text{s}$ errechnet sich eine deponierte Energie von $E_{Kav} = 0,23 \text{ nJ}$. Der Anteil der deponierten Energie, der in mechanische Energie der Kavitationsblase konvertiert wurde, ergibt sich mithilfe folgender Formel:

$$(5.4) \quad \eta = \frac{E_{Kav}}{E_{Puls} - E_{Trans}}$$

Bei einer Transmission von 48 % (für einen 100 fs-Puls, [Vog 00]) und einer Pulsenergie von $E_{Puls} = 5 \mu\text{J}$ ergibt sich der Prozentsatz zu 0,011 %.

5.4. Messung akustischer Transienten

Zur Aufnahme der entstehenden Drucktransienten wurde ein für Wasser geeichtes Nadelhydrophon der Firma FORCE INSTITUTES, Typ MHA 9-4, mit einer aktiven Detektionsfläche von $400 \mu\text{m}$ Durchmesser und einer Ansprechzeit von 4 ns eingesetzt. Die

Halbwertsbreite der gemessenen Drucktransienten ergab sich zu etwa 150 ns und liegt somit ausreichend weit über der Ansprechzeit des Hydrophons. Die relativ große Detektorfläche führt jedoch zu einer Verfälschung der Transientenform, insbesondere nahe am Ort des Fokus. Die Messungen erfolgten daher lediglich bis zu einem minimalem Abstand von 200 μm vom Durchbruchsort.

Die einzelnen Drucktransienten wurden innerhalb einer mit Wasser gefüllten Küvette erzeugt, in die die fs-Pulse bei verschiedenen Energien unter Verwendung der 30 mm-Linse fokussiert wurden. Über eine Mikropositioniereinheit konnte der Abstand des Detektorkopfes des Hydrophons vom Ort des Durchbruchs in Schritten von 10 μm variiert werden.

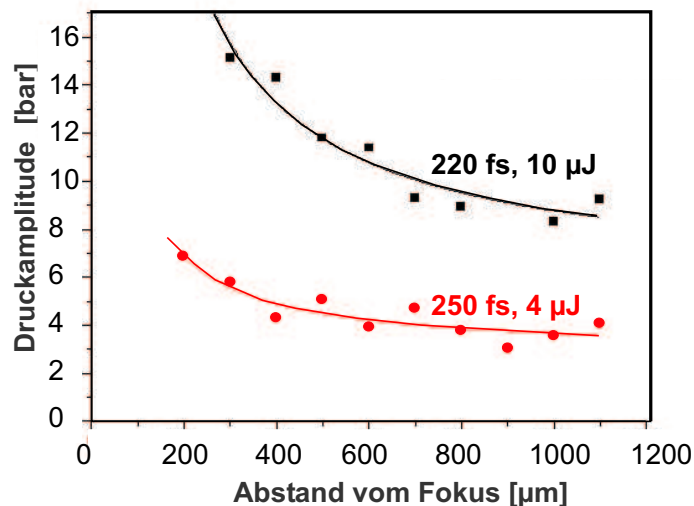


Abbildung 5.8.: Aufgenommene maximale Druckamplituden in verschiedenen Abständen vom Durchbruchsort bei $E_{Puls} = 4 \mu\text{J}$ und $E_{Puls} = 10 \mu\text{J}$, [Maa 99]. Die eingezeichneten Kurven folgen einem $\frac{1}{r}$ -Verlauf.

Bei Auftragung der einzelnen maximalen Druckamplituden zeigt sich deutlich ein $\frac{1}{r}$ -Abfall. Abbildung 5.8 gibt den Abfall der Druckamplituden für Laserenergien von $E_{Puls} = 4 \mu\text{J}$ und $E_{Puls} = 10 \mu\text{J}$ wieder. Aufgetragen sind die Signale für Abstände zwischen 200 μm und 1100 μm vom Ort des Durchbruchs. Für eine applizierte Laserpulsenergie von 10 μJ ergeben sich maximale Druckamplituden von 10 bis zu 16 bar in Abständen von 1100 μm und 200 μm vom Ort des Fokus. Bei einer Verminderung der Energie pro Puls auf Werte um 4 μJ verringern sich diese Amplituden auf Werte von 7

und 4 bar.

Der $\frac{1}{r}$ -Abfall der Druckamplituden lässt erkennen, dass die Messungen bereits im Fernfeld der Drucktransienten durchgeführt wurden. Simulationsrechnungen von Noack lassen auf deutlich höhere Amplituden im Bereich einiger kbar sehr nahe am Ort des Fokus schließen [Noa 98]. Durch die extrem hohe Dämpfung solcher Stoßwellen werden diese Druckamplituden schnell auf Werte einiger bar vermindert.

Im Hinblick auf eine spätere klinische Anwendung sind hohe Druckamplituden insbesondere an akustischen Grenzflächen, wie sie zum Beispiel das Endothel darstellt, zu vermeiden. Bei einem intrastromalen Arbeiten beträgt der Abstand zum Endothel mindestens 200 μm . Die akustischen Transienten sind also bereits zu Schallwellen im Fernfeld gedämpft. Im Vergleich zu Excimerlaser-induzierten Druckwellen liegen diese Werte etwa zwei Größenordnungen niedriger [Lub 94]. Die relativ großen Halbwertsbreiten der gemessenen Signale sind hauptsächlich auf die relativ große Detektorfläche des Hydrophons zurückzuführen. Eine eingehendere Untersuchung der entstehenden Transienten am Endothel, insbesondere mit Detektoren mit entsprechend kleineren Detektorflächen, ist im folgenden Kapitel in Abschnitt 6.6 gegeben.

5.5. Gaschromatographische Analyse

Aufgrund der in Abschnitt 5.3.1 gefundenen resistenten Gasblasen, welche während der Photodisruption im Wasser produziert werden, wurden gaschromatographische Untersuchungen bezüglich des Blaseninhaltes vorgenommen. Zur Analyse der Gasbestandteile wurden Probegläschen mit einem Fassungsvermögen von 1,5 ml für verschiedene Messreihen mit physiologischer Kochsalzlösung, destilliertem Wasser sowie mit CO_2 -gesättigtem Wasser vollständig gefüllt und mittels einer gasdichten Membran verschlossen. Durch die Wände der Glasflaschen wurden Laserpulse mit einer 30 mm Linse fokussiert und so Gasblasen innerhalb der geschlossenen Behälter gebildet. Um möglichst viel Gas zu produzieren, wurde mit 600 μJ eine Energie weit oberhalb der Schwelle gewählt.

Nach der Gasproduktion konnte mittels einer gasdichten Spritze eine Probenmenge aufgezogen und in den Gaschromatographen injiziert werden. Der Gaschromatograph bestand aus einer 25 m langen Säule mit einem Durchmesser von 0,53 mm, Typ Megabore, und

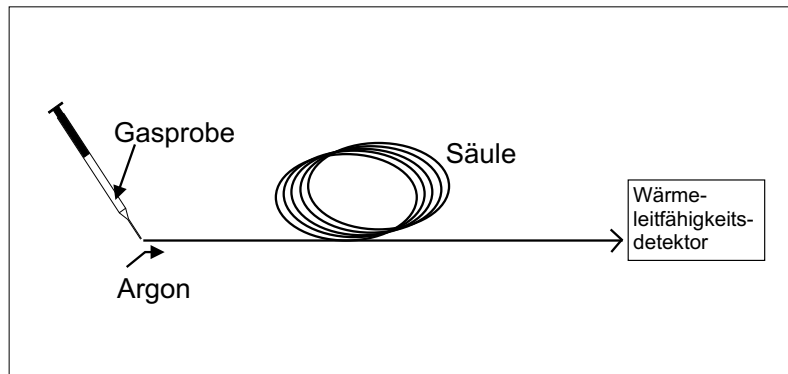


Abbildung 5.9.: Aufbau des Gaschromatographen.

einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor. Direkt nach der Injektion werden die Probengase ionisiert und in die Säule geleitet. Durch in der Säule enthaltenen Molsiebe mit einem Porendurchmesser von 5 Ångström werden die einzelnen Gasbestandteile durch Physiosorption retadiert. Jede Komponente kann anschließend durch eine veränderte Wärmeleitfähigkeit $\lambda(t)$ am Wärmeleitfähigkeitsdetektor nachgewiesen werden. Jedes Gas besitzt eine charakteristische Anstiegszeit oder auch Retenzionszeit. Als Trägergas wurde die verwendete Säule mit Argon geflutet.

Verschiedene Messungen des Wärmeleitfähigkeitsverlaufs am Detektor nach Durchlaufen der Säule sind in Abbildung 5.10 gezeigt. Dargestellt sind die Verläufe für die Gasprobe aus der physiologischen Kochsalzlösung nach Plasmazündung im Innern der Probenflasche. Zusätzlich wurden eine mit molekularem Wasserstoff verdünnte Probe sowie eine Probe reiner molekularer Wasserstoff als externer Standard injiziert. Zwei signifikante Ausschläge sind zu erkennen: Der erste Ausschlag am Detektor beginnt bei 0,5 min mit einem Anstieg bis zu einem Maximum bei 0,53 min. Dieser Ausschlag war bei allen drei Proben vorhanden und lässt daher den eindeutigen Schluss zu, dass durch Photodissoziation während des optischen Durchbruchs molekularer Wasserstoff produziert wurde. Der zweite Ausschlag, mit erheblich geringerer Intensität, wurde bei 0,65 min. gemessen. Dieser zweite Peak ließ sich lediglich in den mit Kochsalzlösung gefüllten Proben nachweisen. Aufgrund des nachgewiesenen Wasserstoffs, ist auch molekularer Sauerstoff als Bestandteil anzunehmen. Eine leichte Verkürzung der gefundenen Zeit gegenüber der erwarteten Retenzionszeit von molekularem Sauerstoff deutet auf einen Anteil an Hintergrundluft

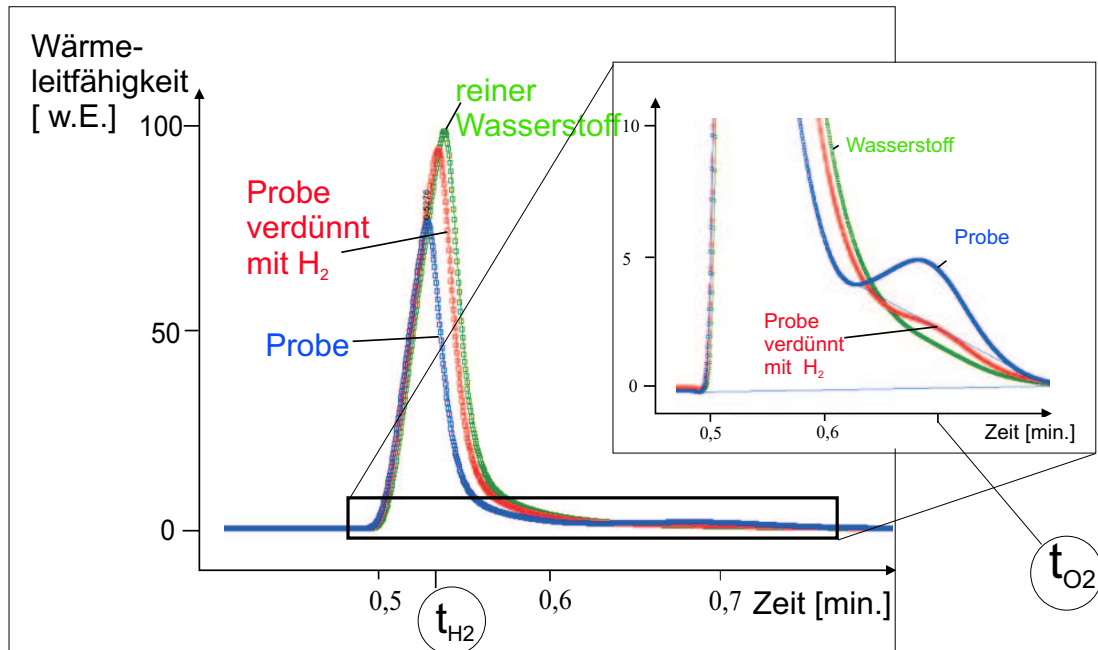


Abbildung 5.10.: Wärmeleitfähigkeitsverlauf für verschiedene Proben am Detektor $\lambda(t)$, [Maa 99].

insbesondere Stickstoff hin. Der deutlich geringere Ausschlag wird einerseits durch eine reduzierte Empfindlichkeit des Detektors in diesem Bereich hervorgerufen. Die Wärmeleitfähigkeit von Sauerstoff bei Raumtemperatur beträgt $0,026 \frac{W}{mK}$ gegenüber $0,184 \frac{W}{mK}$ von Wasserstoff. Des Weiteren ist die Löslichkeit von Sauerstoff gegenüber Wasserstoff in Wasser unter Normalbedingungen etwa doppelt so hoch. In 1 l Wasser werden $15,6 \text{ cm}^3$ an H_2 und $34,3 \text{ cm}^3 O_2$ gelöst [Gme 25].

5.5.1. Konversion in Dissoziationsenergie

Die in Photodissoziation konvertierte Laserpulsenergie lässt sich anhand einer einfachen Rechnung abschätzen. Unter der Annahme, dass die beobachtete resistente Gasblase mit einem Durchmesser von $6 \mu\text{m}$ bei Applikation eines $5 \mu\text{J}$ -Pulses vollständig mit den gasförmigen Produkten H_2 und O_2 gefüllt ist, lässt sich über Molvolumen und Dissoziationsenergie die nötige Energie bestimmen. Das Molvolumen gasförmiger Substanzen beträgt $22,414 \times 10^{-3} \frac{\text{m}^3}{\text{mol}}$ [Gme 25]. Entsprechend finden sich in der $6 \mu\text{m}$ -Blase etwa $3,04 \times 10^9$ Wasserstoffmoleküle. Ausgehend von einer Dissoziationsenergie von $6,5 \text{ eV}$

ergibt sich eine eingebrachte Energie von $0,032 \mu\text{J}$. Der Prozentsatz bezüglich der deponierten Energie errechnet sich unter Einbeziehung der Transmission von 48 % analog der in Abschnitt 5.3.2 erwähnten Annahme zu 1,3 %.

5.6. Diskussion

Die gemessenen Schwellwerte zur Durchbruchzeugung in Wasser von etwa $1 \frac{\text{J}}{\text{cm}^2}$ sind erwartungsgemäß gering. Im Bezug auf die Pulsdauerabhängigkeit ließ sich eine deutliche Abnahme der benötigten Pulsenergie mit reduzierter Pulsdauer feststellen. Im Gegensatz zu Aussagen anderer Arbeitsgruppen [Loe 96] [Kur 98] erscheint eine Reduzierung der Pulsdauer unter Werten von 600 fs zu Werten um 150 fs als sinnvoll. Dies entspricht der aus theoretischen Modellen zu erwartenden Wurzelabhängigkeit der Schwelle von der Laserpulsdauer [Fen 97] [Noa 98]. Im Hinblick auf einen möglichst schonenden Einsatz in der Chirurgie ist eine möglichst kurze Pulsdauer anzustreben, da einhergehende Nebeneffekte wie Kavitation und Druckwellen sich dadurch weiter reduzieren lassen und so eine höhere Schnittpräzision erlauben.

Das Ausmaß dieser Nebeneffekte ist bei Verwendung von Pulsen im Bereich um 200 fs äußerst gering. Die gemessenen Drucktransienten liegen mit Amplituden im Bereich einiger bar drastisch unter den Werten einer Excimer-Laser-Behandlung. Die aufgenommenen Kavitationsblasen zeigen mit einigen $10 \mu\text{m}$ sehr geringe Ausmaße, welche sich im kompakteren Stromagewebe der Hornhaut und den geringeren Energien im Bereich einiger Mikrojoule weiter verringern sollten. Zusätzlich zeigte sich die Ausbildung der Blasen und deren Dynamik als äußerst reproduzierbar. Ein statistischer Durchbruchcharakter war somit nicht festzustellen. Als besonders interessant erwiesen sich jeweils Anfang und Ende der Kavitationsblasenzyklen:

Zu Beginn, im Bereich weniger Nanosekunden nach Energiedeponierung, zeigten sich filamentartige Strukturen im Wasser. Auch die nachfolgend ausgebildete Kavitationsblase zeigte anfangs eine axial eingeschnürte, filamentähnliche Form. Als bleibende Veränderung ließen sich diese Filamente in Gelatine und PMMA herstellen, jedoch erst bei vergleichbar hohen Energiewerten im Bereich mehrerer $100 \mu\text{J}$. Die hohen Dichten an freien Elektronen in Fokusnähe scheinen bereits bei Ausbildung dieser Strukturen eine Rolle zu

spielen. Innerhalb dieser Filamentstrukturen ist dabei der Brechungsindex des Materials verändert worden, unter Umständen durch lokale Dichteerhöhung. Der zugrunde liegende Effekt ist bisher noch ungeklärt. Denkbar wäre einerseits eine Veränderung durch Reaktionen beziehungsweise Rekombination der freien Elektronen selbst oder aber andererseits Effekte wie Elektrostriktion. Durch letztere ließe sich die lokale Dichteerhöhung durch die extrem hohen Feldstärken erklären. Im Gegensatz dazu würde eine thermische Wirkung die Dichte des Wassers innerhalb der Filamente verringern. Über geeignete Messanordnungen ist so eine weitere Eingrenzung der möglichen Ursache möglich.

Neben der Beobachtung von Filamentstrukturen konnte gegen Ende des Kavitationsblasenzyklusses eine resistente Gasblase beobachtet werden, die nicht vollständig kollabierte, sondern langsam zur Oberfläche der Probenflüssigkeit stieg. Der Wasserstoffgehalt dieser Blasen steht im Widerspruch zur bislang in der Literatur verbreiteten Vorstellung der reinen Wasserverdampfung während der Energie-Deponierung ultrakurzer Laserpulse in Wasser. Ob bestehende Modelle um den Vorgang der Photodissoziation der Wassermoleküle erweitert werden müssen, ist im Hinblick auf den geringen Anteil in Photodissoziation aufgewendeter Energie von 1,6 % eher fraglich. Im Hinblick auf eine klinische Anwendung ist jedoch die biochemische Verträglichkeit eventuell entstehender Radikale während Photodisruption von biologischen Materialien zu untersuchen.

6. Ex-vivo-Untersuchungen

6.1. Überblick

Eine präzise und minimal schädigende Behandlung von fehlsichtigen Augen setzt eine genaue Kenntnis geeigneter Laserparameter voraus. Zur Eruiierung und zum Studium der ablaufenden Prozesse wurden Experimente an enukleierten Schweine- und Kaninchenaugen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde ein Strahlführungs- und Applikationssystem für die intrastromale Chirurgie entwickelt. Es ist für eine Anwendung in der refraktiven Chirurgie entscheidend, bis zu welcher Präzision die intrastromale Schnittführung mittels ultrakurzer Laserpulse möglich ist. Auch eventuell auftretende thermische und mechanische Nebenwirkungen sind zu ermitteln. Das Ausmaß dieser Nebeneffekte wurde durch histo-pathologische Analysen mithilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie näher studiert.

6.2. Experimenteller Aufbau

Der experimentelle Aufbau für die nachfolgenden Studien ist in Abbildung 6.1 dargestellt. Über ein Scannersystem kombiniert mit einer Fokussiereinheit wurde die Laserstrahlung in das zu behandelnde Auge fokussiert. Um den Fokus innerhalb des Auges exakt platzieren zu können, wurde das Auge über eine Saugringeinheit fixiert. Durch ein in den Saugring integriertes Kontaktglas war die Oberfläche des Auges leicht abgeflacht. Mittels eines geringen Unterdrucks von etwa 200 mmHg beziehungsweise 266 hPa konnte das Auge an die Maske fixiert werden. Um die vertikale Position des Laserfokus innerhalb

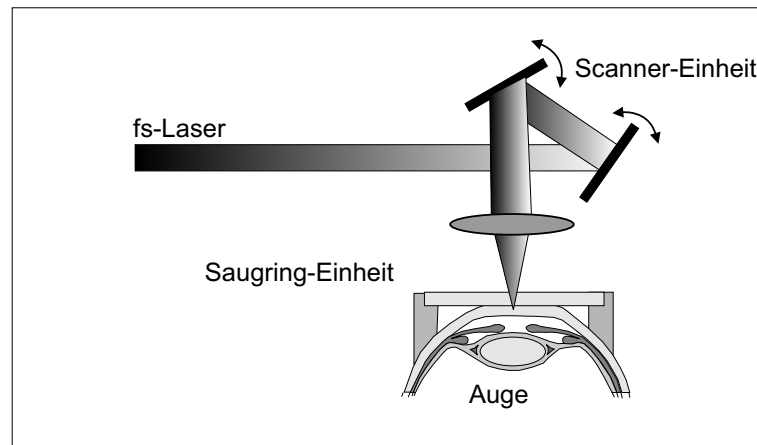


Abbildung 6.1.: *Aufbau für die intrastromale Schnittführung und fs-LASIK.*

des Auges mit ausreichender Präzision verändern zu können, wurde die Saugmaske über Mikropositioniereinheiten der Firma PHYSICS INSTRUMENTS gegenüber der Fokussierlinse in 40 nm-Schritten beweglich gelagert. Neben dem Motor bestand das System aus ineinander verschiebbaren Zylinder, welche an die Verschiebe-Einheit gekoppelt wurden [Rüb 99]. Den Abschluß dieser Zylinder bildete die aus PMMA-gefertigte Saugmaske, die an die anatomischen Anforderungen von Schweineaugen angepasst war. Diese an die Verfahrereinheit gekoppelte Saugmaske wurde fest unter das verwendete Scannersystem fixiert. Über eine in das Scannersystem integrierte CCD-Kamera konnte die behandelte Kornea während der Operation beobachtet werden.

6.3. Charakterisierung des Scanner-Systems

Im Rahmen der Studien wurde ein X-Y-Galvanometer-Scannersystem der Firma GSI-LUMONICS eingesetzt. Die erreichbare Positioniergenauigkeit des Laserstrahls lag unter einem Mikrometer im Arbeitsabstand von 75 mm. Bei Verwendung eines Scannersystems mit auf Achsen montierten Galvanometerspiegeln kommt es durch die Strahlablenkung zu zwei Fehlern. Einerseits ist die Bildebene beziehungsweise Fokusebene im Falle einer anschließenden Fokussierung der Laserstrahlung gekrümmt. Der Fokus wandert auf einem Kreisbogen um die letzte Ablenkungsachse. Zur Korrektur dieses Fokusfehlers kommen gewöhnlicherweise Korrekturoptiken zum Einsatz, durch die die gewölbte Bildebene in

eine plane Fläche übergeht. Im Falle eines korrigierten Fokusfehlers bedeutet eine konstante Winkelgeschwindigkeit einer ablenkenden Achse jedoch nicht mehr eine konstante Verfahrensgeschwindigkeit des Fokus in der Bildebene. Durch die plane Fläche nimmt die Geschwindigkeit am Rande der Bildebene zu. Dieser Winkel- oder auch Theta-Fehler kann ebenfalls über geeignete Fokussieroptiken sogenannte $f-\theta$ -Optiken korrigiert werden.

Die übrigen mechanischen Fehler des Systems bezüglich Langzeitstabilität der Nullpunkt-lage und der auslenkungsabhängige Drift der Spiegel lagen unter $0,5 \mu\text{m}$ im gegebenen Arbeitsabstand von 75 mm. Die maximale Eingangsapertur des Scanner-Systems betrug 15 mm. Ein Arbeitsfeld von 9 mm Durchmesser konnte bearbeitet werden. Über eine Datenkarte war die gleichzeitige Ansteuerung von Verfahrereinheit und Scanner-System möglich. Grundlage für die zeitliche Ansteuerung bildete das Triggersignal des Lasersystems.

6.4. Charakterisierung der abbildenden Optik

Die abbildende Optik wurde basierend auf den vorangegangenen Untersuchungen auf einen Fleckdurchmesser von unter $5 \mu\text{m}$ in einem Arbeitsabstand von 75 mm ausgelegt. Mittels der in Abschnitt 5.2.1 vorgestellten Methoden wurde der resultierende Fleckdurchmesser im Fokus in Wasser und in Luft ermittelt. Der gemessene Wert betrug in

Luft $\omega_{Luft} = 3,7 \mu\text{m}$ und in Wasser $\omega_{H_2O} = 4,5 \mu\text{m}$. Aufgrund des sog. Pre-Objektiv-Scanmodus wurde die Linse bezüglich Fokus- und Winkelfehler korrigiert (siehe vorheriger Abschnitt). Durch diese Korrektur umfasste die Optik ein mehrteiliges Linsensystem (Abbildung 6.2) mit bis zu 7 cm Glasweg. Um den Einfluss der Dispersion innerhalb der Optik auf die Pulsdauer der applizierten Laserpulse zu überprüfen, wurden Schwelluntersuchungen analog zu denen in Abschnitt 5.2 durchgeführt.

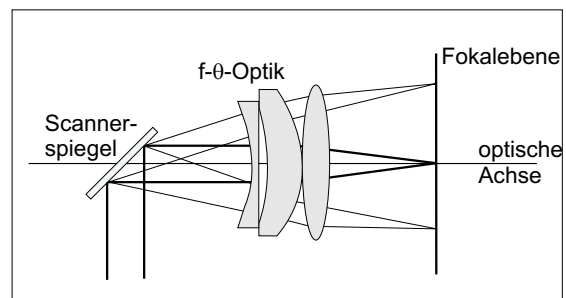


Abbildung 6.2.: Schematischer Aufbau der $f-\theta$ -Optik.

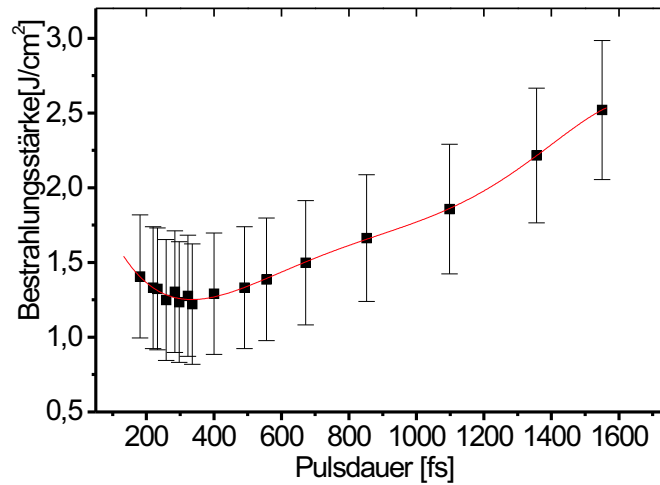


Abbildung 6.3.: Schwellenergien bei Fokussierung mittels f - θ -Optik, die dargestellten Pulsdauern wurden vor der Optik gemessen, [Rip 00].

Im Gegensatz zur gefundenen Wurzelabhängigkeit der Schwelle gegenüber der Pulsdauer wurde der in Abbildung 6.3 dargestellte Verlauf gemessen, der im scheinbaren Widerspruch zu den in Abschnitt 5.2.2 gezeigten Messwerten steht. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die hier dargestellten Pulsdauern vor der verwendeten Fokussieroptik gemessen wurden. Die minimale Schwellenergie bei konstantem Fleckdurchmesser von $d = 9 \mu\text{m}$ zum Erreichen des Durchbruchs wird nicht bei der vor der Optik eingestellten, scheinbar kürzesten Pulsdauer von $\tau = 180 \text{ fs}$ erreicht. Vielmehr findet sich ein Minimum um etwa 300 fs mit einer Schwellenergie von $E_{100} = 0,95 \mu\text{J}$ bei einer entsprechenden Energiedichte von $1,49 \frac{\text{J}}{\text{cm}^2}$. Dies wird verursacht durch die Dispersion bedingte Pulsdauerverlängerung (GVD) und die verwendete Technik zum Einstellen der verschiedenen Pulsdauern. Wie in Abschnitt 4.3.1 dargelegt, wird eine Pulsdauer zwischen 180 fs und 1 ps durch eine nicht vollständige Kompression der Pulse erreicht. Ein 400 fs-Puls trägt daher einen relativen Chirp von 220 fs. Die 'blauen' Anteile eilen den 'roten' Frequenzanteilen des Pulses voraus. Bedingt durch die Gruppengeschwindigkeitsdispersion im Glas der Fokussieroptik läuft zum Beispiel dieser 400 fs-Puls zu 240 fs zusammen.

Abbildung 6.4 zeigt entsprechende Autokorrelationsmessungen vor und hinter der Fokus-

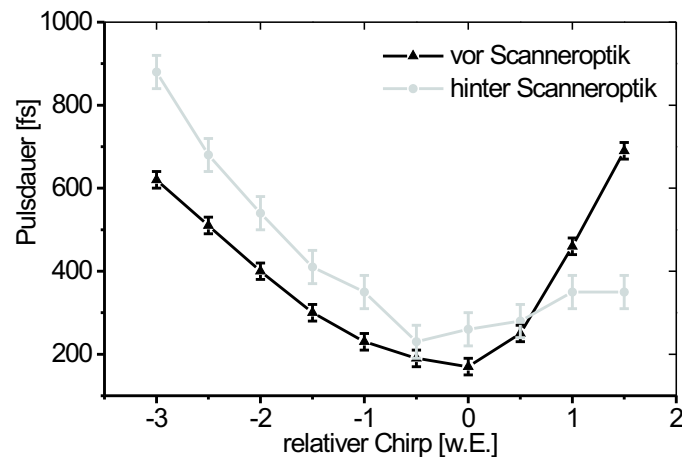


Abbildung 6.4.: Einfluss der f - θ -Optik auf die Pulsdauern der fokussierten Pulse, [Rip 00].

sieroptik. Es zeigt sich eine Verschiebung der kürzesten Pulsdauer gegenüber der Einstellung des Kompressors beziehungsweise Puls-Chirps bedingt durch die Dispersion innerhalb der Optik. Zum optimalen Bearbeiten ist daher das Einfügen eines Pre-Chirps von etwa 150 fs nötig, der anschließend durch die Dispersion in der Optik korrigiert wird.

Entsprechend der in Abschnitt 3.3.3 vorgestellten Zusammenhänge ergibt sich für die verwendete Optik ein Dispersionsparameter von $D = 0,014$ unter der Annahme eines Glasweges von $d = 4$ cm und einem Brechungsindex von $n = 1,5$. Die entsprechende Pulsdauerverlängerung durch dispersive Verbreiterung liegt somit im Rahmen der theoretischen Erwartungen. Typische Werte von D für transparente Materialien liegen zwischen 0,1 und 0,2 [Sie 86].

6.5. Bearbeitung von Augenhornhaut

Aufgrund der anatomischen Ähnlichkeit von Schweineaugen mit menschlichen Augen wurden im Rahmen erster Untersuchungen frisch enukleierte Schweineaugen bearbeitet. Um die Augen vor dem Austrocknen zu bewahren, wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet. Die Bearbeitung erfolgte innerhalb weniger Stunden nach der Entnahme.

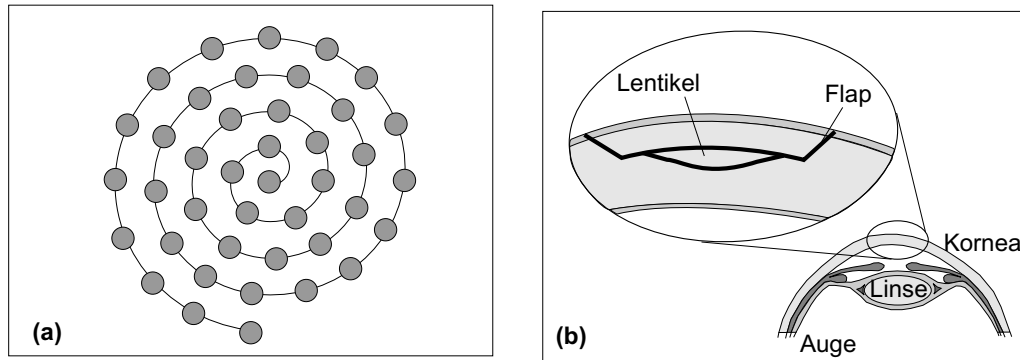


Abbildung 6.5.: Erzeugen eines horizontalen Schnittes durch Verfahren des Laserfokus entlang einer Archimedischen Spirale (a), durch zusätzliches Verfahren der z-Position können Flap und Lentikel präpariert werden (b) nach [Maa 99].

Gegenstand der chirurgischen Prozedur war ein spiralförmiges Verfahren des Laserfokus innerhalb der Hornhaut zum Erzeugen eines horizontalen Schnittes, siehe Abbildung 6.5.a. Die einzelnen Laserfoki werden dabei in äquidistanten Abständen in Form einer archimedischen Spirale gesetzt. Es entsteht ein kreisförmiger, ebener Schnitt bei entsprechender Wahl der Abstände. Durch gleichzeitiges Verfahren der vertikalen Position des Laserfokus kann eine dreidimensionale Schnittführung erreicht werden, um Lentikel und Schnittkanten des sogenannten Flaps zu erzeugen (Abbildung 6.5.b.). Das Lentikel repräsentiert den Anteil des Hornhautgewebes, der zur Zeit durch Anwendung des Excimer-Lasers verdampft wird. Eine Extraktion wird durch Öffnen des kornealen Lappens der sog. Flap ermöglicht. Um den Flap anschließend exakt repositionieren zu können, bleibt dieser an einer Ecke mit dem restlichen Stroma verbunden.

6.5.1. Veränderter Scan-Algorithmus

Erste Untersuchungen zeigten bei Energien deutlich oberhalb der Schwelle und bei Verwendung einer gewöhnlichen 30 mm-Linse relativ unebene Schnitte mit ausgeprägter Bildung von intrastromalen Blasen. Abbildung 6.6 zeigt eine rasterelektronen-mikroskopische Aufnahme eines solchen Schnittes. Dargestellt ist ein in etwa 300 μm Tiefe produziertes Lentikel von 100 μm Dicke mit darüber liegendem Flap. Das Auge wurde in Glutaraldehyd fixiert und für die Rasterelektronen-Mikroskopie aufbereitet. Eine Darstellung der

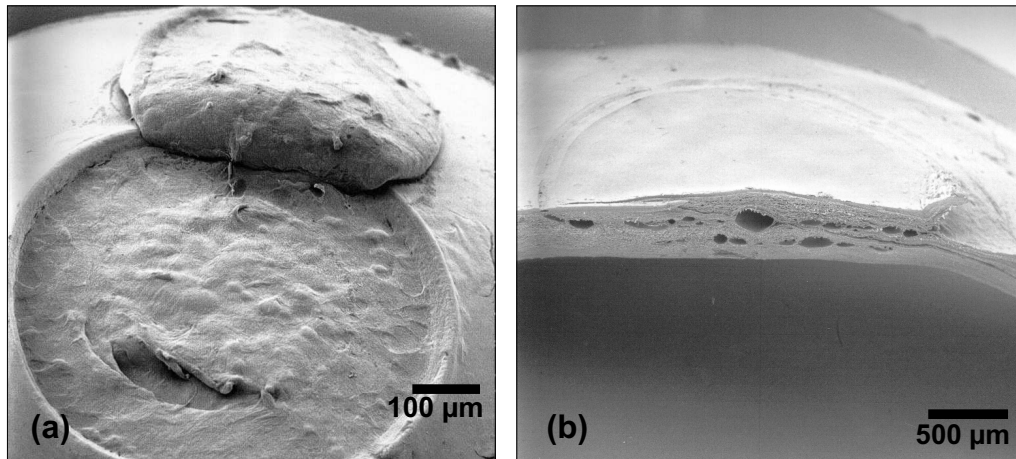


Abbildung 6.6.: Seitenansicht einer rasterelektronen-mikroskopischen Aufnahme eines Auges mit erstelltem Flap und Lentikel.

verwendeten histologischen Techniken findet sich im Anhang (Abschnitt B).

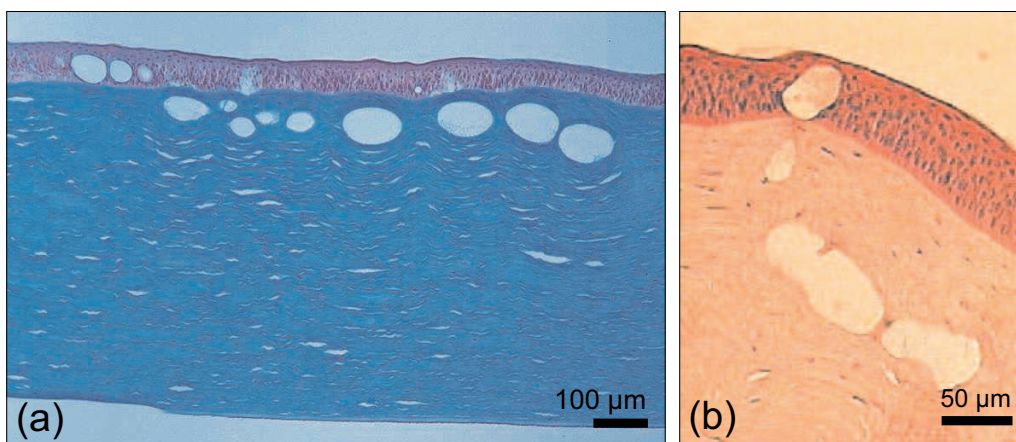


Abbildung 6.7.: Gewebeschnitte eines Flaps, produziert mit einem 200 fs-Puls, $E = 2 \mu\text{J}$ (a), Detailaufnahme eines Gewebeschnittes mit identischen Parametern hergestellt (b), [Maa 99].

Abbildungen 6.7.a. und 6.7.b. zeigen Gewebeschnitte eines solchen Auges. Sehr deutlich sind die extrem großen intrastromalen Gasblasen entlang der Schnittführung zu erkennen. Die einzelnen Durchmesser der Blasen betragen bis zu $100 \mu\text{m}$. Gleichfalls sind zwischen den Blasen Gewebebrücken zu erkennen, welche das Öffnen eines solchen Flaps behindern. Die großen Abmessungen der Blasen sowie das Vorhandensein einzelner Gewebebrücken weisen auf einen Einfluss der entstehenden Gasblasen auf die Fokussierung nachfolgender

Laserpulse und so auf eine Minderung der Schnittqualität hin. Auch können aufgrund der sehr großen Durchmesser der Blasen diese nicht durch einzelne Durchbrüche entstanden sein, sondern vielmehr durch Zusammenschließen kleinerer Mikroblasen mit Durchmessern um $6\ \mu\text{m}$ (siehe Abschnitt 5.3.1) zu Blasen mit Durchmessern bis zu $100\ \mu\text{m}$. Dieser Vorgang ist in Abbildung 6.8 auf der linken Seite der Abbildung veranschaulicht.

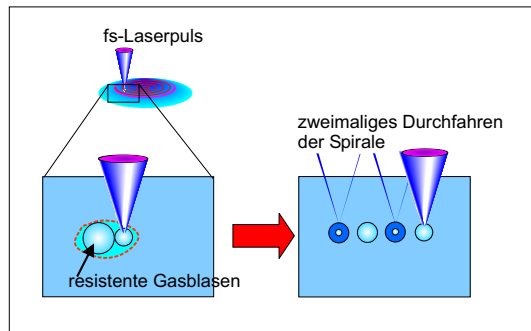


Abbildung 6.8.: *Beeinflussung der Fokussierung durch entstehende Gasblasen (links), entsprechend abgeänderter Scan-Algorithmus (rechts).*

Um eine solche Beeinflussung von vorhergehenden Laserpulsen bezüglich der nachfolgenden zu unterdrücken, wurde die Verfahrensweise des Laserfokus innerhalb der Hornhaut abgeändert. In einem ersten Durchlauf wurde ein horizontaler Schnitt mit relativ großen Abständen zwischen den einzelnen Laserpulsen durchgeführt (Abbildung 6.8 rechts). In einem zweiten Durchgang wurden jeweils in die Zwischenräume der produzierten Blasen Laserpulse gesetzt.

Die zuvor entstandenen Blasen sind in ihren Abmessungen geringer geworden, da die gasförmigen Substanzen im Innern der Blasen im Wasser bereits teilweise in Lösung gegangen sind. Ein Zusammenschluss der Blasen konnte so verhindert werden.

Einen mit dem abgeänderten Scan-Algorithmus geschnittenen Flap zeigt Abbildung 6.9. Die verwendete Energie betrug $1\ \mu\text{J}$ bei einem Fleckabstand von $\Delta = 5\ \mu\text{m}$. Der Schnitt liegt etwa $150\ \mu\text{m}$ unter dem Epithel und ist deutlich glatter. Eine intrastromale Blasenbildung ist nicht zu erkennen.

Mithilfe dieser Veränderungen konnten intrastromale Lentikel zur Behebung von Fehlsichtigkeiten präpariert werden. Abbildung 6.10 zeigt eine rasterelektronen-mikroskopische Aufnahme eines geöffneten Flaps mit teilweise entferntem Lentikel, präpariert in einem Schweineauge mit $1,1\ \mu\text{J}$ Pulsenergie und einem Fleckabstand von $6\ \mu\text{m}$. Der Flapdurchmesser betrug $4\ \text{mm}$, der des Lentikels $3\ \text{mm}$ mit einer Lentikeldicke von $80\ \mu\text{m}$. Die Oberflächen von Flap und Lentikel stellten sich als äußerst glatt und ebenmäßig dar. Zum Vergleich zeigt Abbildung 6.11 die Oberfläche eines mit einem Mikrokeratom bear-

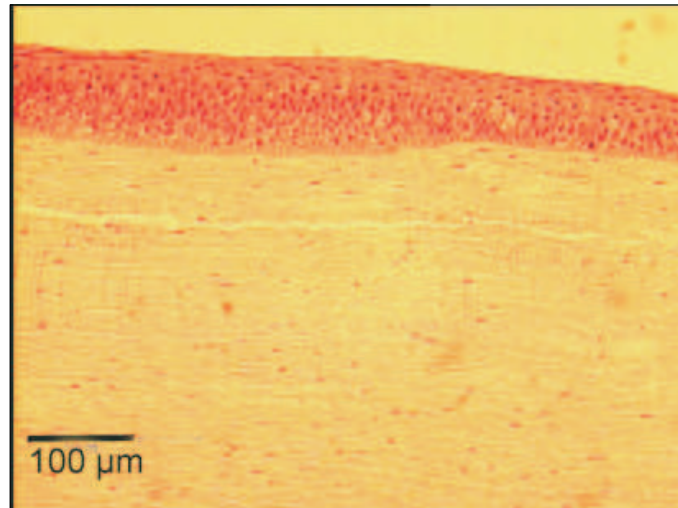


Abbildung 6.9.: Histologie eines intrastromalen Schnittes 150 μm unter der Oberfläche ohne Blasenbildung aufgrund des veränderten Scan-Algorithmus, $E = 1 \mu\text{J}$, $\Delta = 5 \mu\text{m}$, [Rip 00].

beiteten Schweineauges.

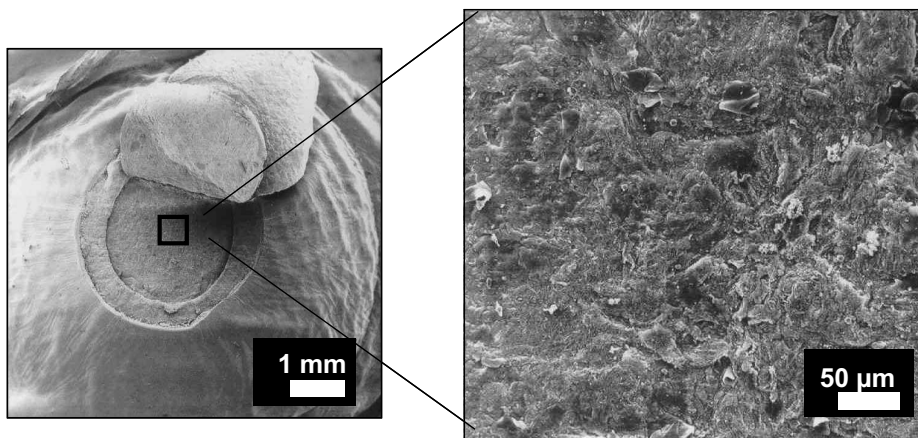


Abbildung 6.10.: Rasterelektronen-mikroskopische Aufnahme eines Flaps und Lentikel in einem Schweineauge, $E = 1,1 \mu\text{J}$, $\Delta = 6 \mu\text{m}$.

Die mit diesen Parametern und Methoden präparierten Lentikel ließen sich leicht vom Untergrund ablösen. Bis zu einer zentralen Dicke von etwa 25 μm konnte das Lentikel bei einem Durchmesser von 3 mm als Ganzes entnommen werden. Bei geringeren Dicken waren die jeweiligen Schnittebenen noch wohldefiniert. Das Lentikel ließ sich jedoch nicht als ein Stück entnehmen. Ein Entfernen des Gewebes des präparierten Lentikels ist durch

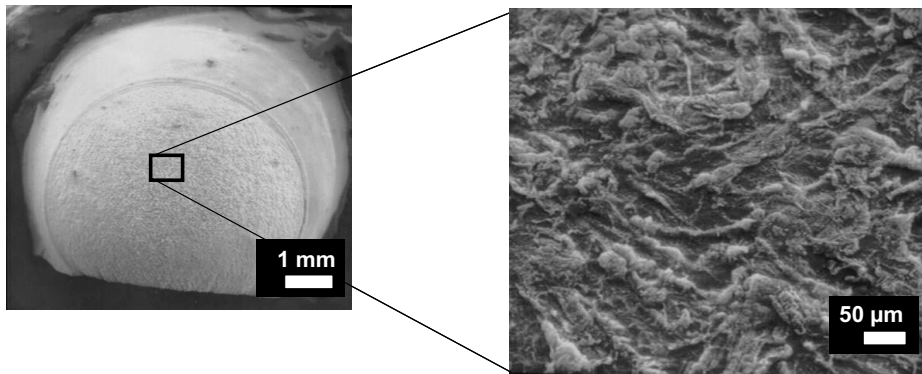


Abbildung 6.11.: Rasterelektronen-mikroskopische Aufnahme eines Schweineauges. Der Flap wurde mithilfe eines Mikrokeratoms der Firma NIDEK hergestellt.

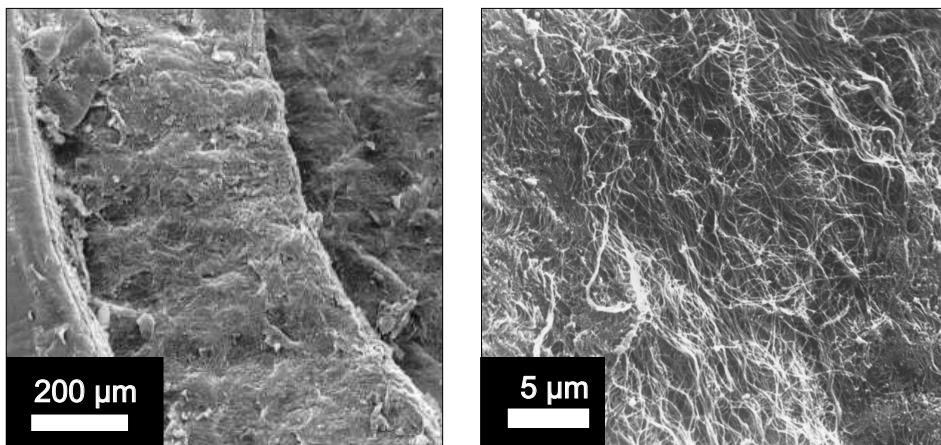


Abbildung 6.12.: Rasterelektronen-mikroskopische Aufnahme der Schnittträger von Flap und Lentikel sowie des Stromagewebes im Flapboden von Abbildung 6.10. Die einzelnen Kollagenfibrillen sind deutlich zu erkennen. Ein thermisches Verschmelzen ist nicht feststellbar, [Rip 00].

Spülen mit Kochsalzlösung trotzdem möglich. Die vertikalen Schnittkanten des Flaps und Lentikels sind äußerst glatt und exakt (siehe Abbildung 6.12.a.).

In höherer Vergrößerung ist es möglich, im kornealen Bett des Flaps einzelne Fibrillen zu erkennen (Abbildung 6.12.b.). Keinerlei Verschmelzen der einzelnen Fibrillen durch thermische Nebenwirkungen ist zu erkennen. Die thermische Schädigungszone der durchgeführten Schnitte liegt damit deutlich unter $1 \mu\text{m}$. Eine exaktere Bestimmung der thermischen Schädigungszone ist lediglich mithilfe der Transmissionselektronen-Mikroskopie möglich. Im folgenden Abschnitt wird noch einmal detailliert auf erstellte TEM-Bilder eingegangen und das Ausmaß der thermischen Einflusszone gezeigt.

6.5.2. Intrastromale Streifenbildung

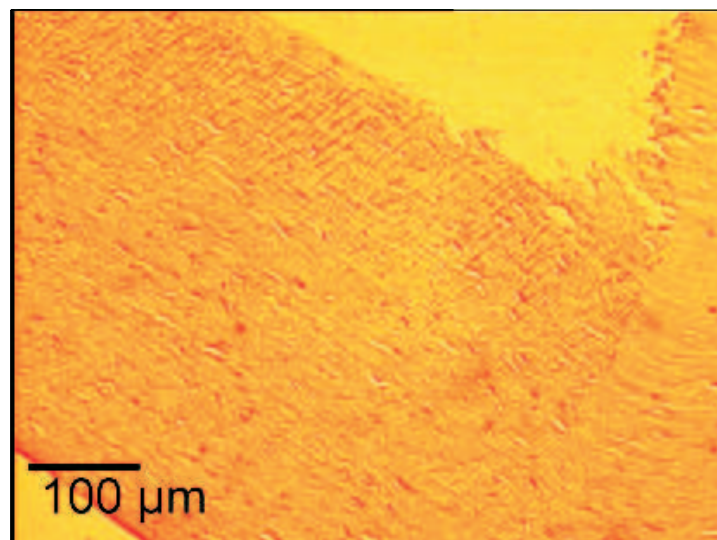


Abbildung 6.13.: Histologie eines intrastromalen Schnittes $150 \mu\text{m}$ unter der Oberfläche mit starker Streifenbildung, $E = 2 \mu\text{J}$, $\Delta = 5 \mu\text{m}$, [Rip 00].

Neben der Bildung intrastromaler Blasen findet sich ein weiterer Nebeneffekt der Photodisruption mittels ultrakurzer Pulse. Im Rahmen der histologischen Analyse konnten vertikal zur Schnittebene innerhalb des Stromas verlaufende Streifen identifiziert werden, deren Ausmaße bis zu $200 \mu\text{m}$ Länge erreichten verbunden mit Durchmessern am Auflösungslimit des Lichtmikroskopes. In Abbildung 6.13 ist ein histologischer Schnitt einer Schweinekornea zu sehen. Innerhalb der Hornhaut sind einzelne feine Streifen mit

Längen bis zu $100\ \mu\text{m}$ zu erkennen, die längs der Achse der applizierten Laserpulse verlaufen. Die Abstände zwischen den einzelnen Streifen entsprechen dabei den Fleckabständen der einzelnen applizierten Laserpulse.

Abbildung 6.14 zeigt eine lichtmikroskopische Aufnahme bei $100\times$ Vergrößerung. Auch in dieser Vergrößerung können die einzelnen Streifen lediglich als Einfärbung ausgemacht werden. Die Abmessungen dieser Veränderungen liegen im Bereich des Auflösungsvermögens des Lichtmikroskopes. Um die Herkunft und Natur dieser Streifen näher zu bestimmen, wurden transmissionselektronen-mikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

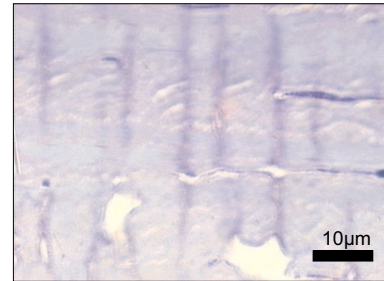


Abbildung 6.14.: *Streifen in einer Schweinekornea, $E = 2\ \mu\text{J}$, $\Delta = 5\ \mu\text{m}$.*

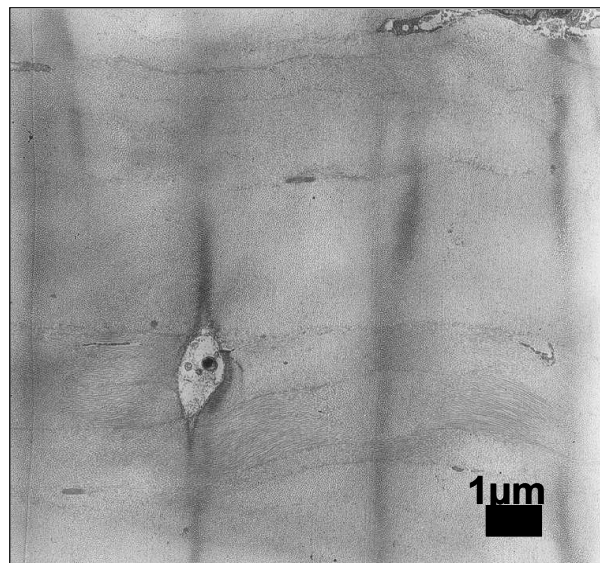


Abbildung 6.15.: *Transmissionselektronen-mikroskopische Aufnahme der intrastromalen Streifenbildung, $3125\times$ Vergrößerung.*

Eine transmissionselektronen-mikroskopische Aufnahme ist in Abbildung 6.15 gezeigt. Zu erkennen sind drei vertikal verlaufende Streifen, welche durch eine Veränderung der einzelnen Kollagenfibrillen zu Stande kommen. Die Abstände der einzelnen Streifen geben den gewählten Fleckabstand von $3\ \mu\text{m}$ wieder. Die Durchmesser der Streifen liegen mit $300\ \text{nm}$ unter dem Beugungslimit des fokussierten Laserstrahls, welches ein eindeutiges

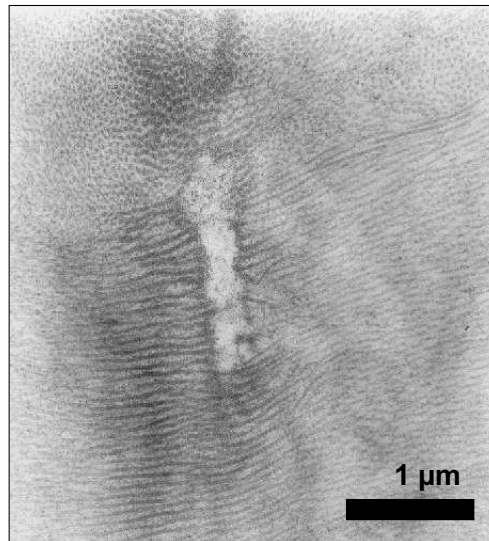


Abbildung 6.16.: *Transmissionselektronen-mikroskopische Aufnahme eines intrastromalen Streifens, 20.000 × Vergrößerung.*

Indiz für das Auftreten von Selbstfokussierung ist. Bei sehr hoher Vergrößerung können deutlich die einzelnen Kollagenfasern auch innerhalb des Streifenverlaufs aufgelöst werden (Abbildung 6.16), was auf eine nicht thermische Ursache schließen lässt, da keine Verschmelzung der Fasern erkennbar ist.

6.5.3. Einfluss der Laserintensität und der Pulsdauer

Wie in Abschnitt 2.3 bereits geschildert, skaliert das Ausmaß der mechanischen Effekte und Schädigungen mit der applizierten Laserpulsenergie. Eine Verkürzung der Pulsdauer erlaubt aufgrund der höheren Pulsintensitäten ein Arbeiten mit niedrigeren Energien und erscheint daher vorteilhaft. Aufgrund der in Abschnitt 6.5.2 gefundenen Streifenbildung ist mit einem verstärkten Auftreten nichtlinearer Nebeneffekte bei sehr kurzen Laserpulsdauern zu rechnen.

Zum Studium der Pulsdauerabhängigkeit der auftretenden Nebeneffekte wurden Schnitte bei verschiedenen Intensitäten mit Pulsdauern zwischen 150 fs und 1 ps in toten Schweineaugen hergestellt. Die Laserpulsenergie sowie der Fleckdurchmesser des Laserpulses im Fokus wurden konstant gehalten. Eine Verringerung des Fleckdurchmessers bei sinkender Pulsdauer aufgrund eines zunehmenden Einflusses der Selbstfokussierung konnte nicht

festgestellt werden.

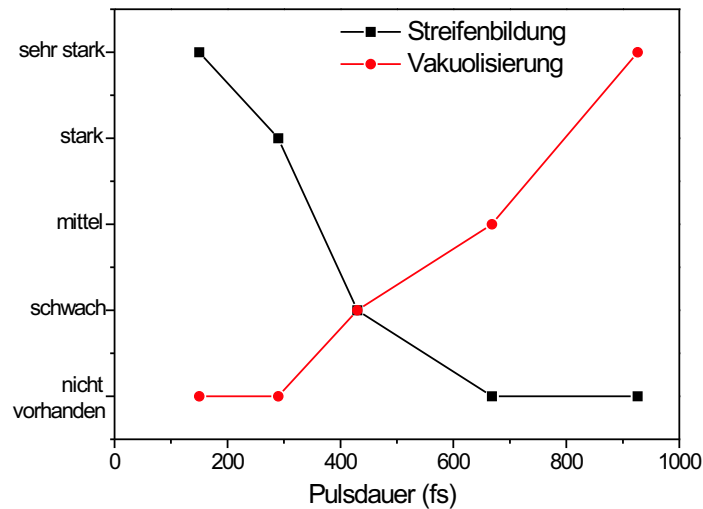


Abbildung 6.17.: *Abhängigkeit der auftretenden Nebeneffekte Vakuolisierung und Streifenbildung von der applizierten Laserpulsdauer bei konstanter Pulsenergie von $2.6 \mu\text{J}$.*

Abbildung 6.17 stellt den Einfluss der unterschiedlichen Pulsdauer beziehungsweise Laserintensität bezüglich zweier Nebeneffekte dar. Zur Bewertung der Anzahl und Ausprägung der beiden Effekte Vakuolisierung und Streifenbildung wurde eine Skala von 1 bis 5 benutzt (1 = nicht vorhanden, 2 = schwach ausgeprägt, 3 = deutlich vorhanden, 4 = stark ausgeprägt, 5 = sehr stark ausgeprägt). Für den Effekt der Vakuolisierung wurde insbesondere die Größe und Anzahl der intrastromalen Blasen abseits der angestrebten Schnittebene bewertet. Bezüglich der Streifenbildung wurde Länge und Anzahl der intrastromalen Streifen betrachtet.

Mit verringerter Pulsdauer ließ sich eine deutliche Zunahme der Streifenbildung beobachten. Während bei einer Pulsdauer im ps-Bereich keine Streifenbildung beobachtet werden konnte, nahm deren Ausbildung mit sinkender Pulsdauer zu. Bei einer Pulsdauer von 150 fs konnte eine starke Streifenbildung mit Längen von bis zu $150 \mu\text{m}$ gefunden werden. Abbildung 6.18.a. zeigt die entsprechende Histologie. Die schwarze Einfärbung entlang der Schnittkante ist ein Artefakt des Färbeprozesses. Die Streifenbildung ist senkrecht zur geschnittenen Fläche im darunter liegenden Stroma zu erkennen. Eine Blasenbildung ab-

seits der Schnittebene kann nicht festgestellt werden. Bezüglich der Vakuolisierung ergibt sich eine inverse Abhängigkeit. Trotz der relativ kurzen Pulsdauern um 1 ps tritt deutlich stärkere Blasenbildung im Vergleich zu Pulsdauern um 150 fs auf, siehe Abbildung 6.18.b.

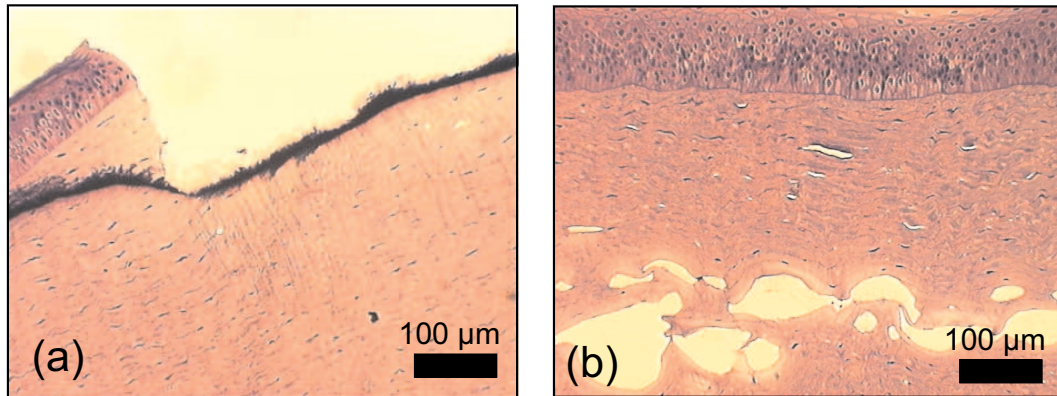


Abbildung 6.18.: Histologien von Schweinekornea behandelt mit Laserpulsen um 1 ps (links) und 150 fs (rechts). Vakuolisierung und Streifenbildung sind jeweils sehr stark ausgeprägt.

6.6. Messung akustischer Transienten

Die Messung der entstehenden akustischen Transienten erfolgte im Transmissionsmodus mittels piezoelektrischer Folien (PVDF) [Loh 98] aufgrund der höheren Empfindlichkeit gegenüber des in Abschnitt 5.4 verwendeten Hydrophons. Die am Detektor aufgenommenen Spannungen wurden über eine Eichung mithilfe des Nadelhydrophons in bar umgerechnet. Das resultierende Auflösungsvermögen des Druckaufnehmers ergab sich zu 0,1 bar.

Mit dem in Abbildung 6.19 dargelegten Aufbau konnten so in Schweinekornea erzeugte Drucktransienten mit einer Auflösung von bis zu wenigen bar gemessen werden. Die Probenhornhaut wurde dabei durch Kontaktgläser fixiert und die akustische Impedanz zum Detektor mithilfe von Ultraschallgel angepasst. Zwei gemessene Druckverläufe am Detektor sind in Graph 6.20 abgebildet.

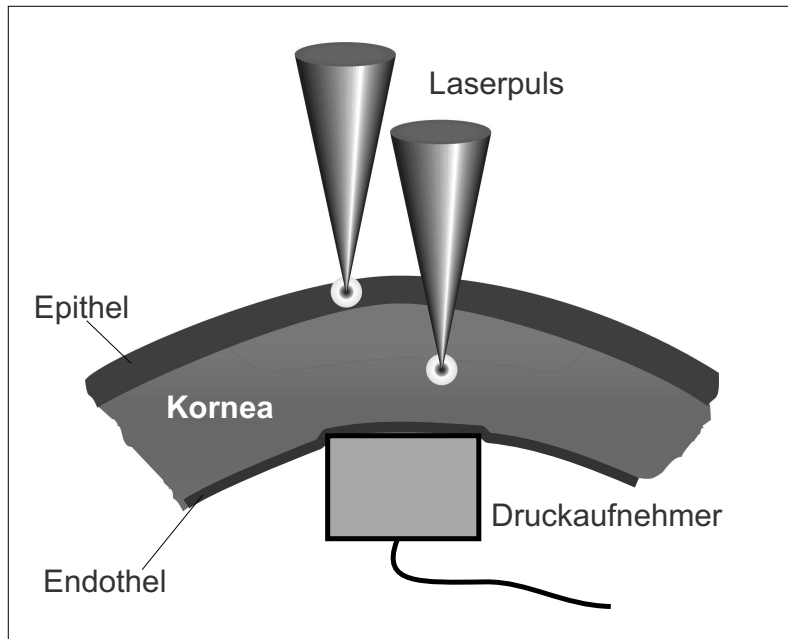


Abbildung 6.19.: Messaufbau zur Detektion von Drucktransienten am Endothel mittels piezoelektrischer Druckaufnehmer nach [Rip 00].

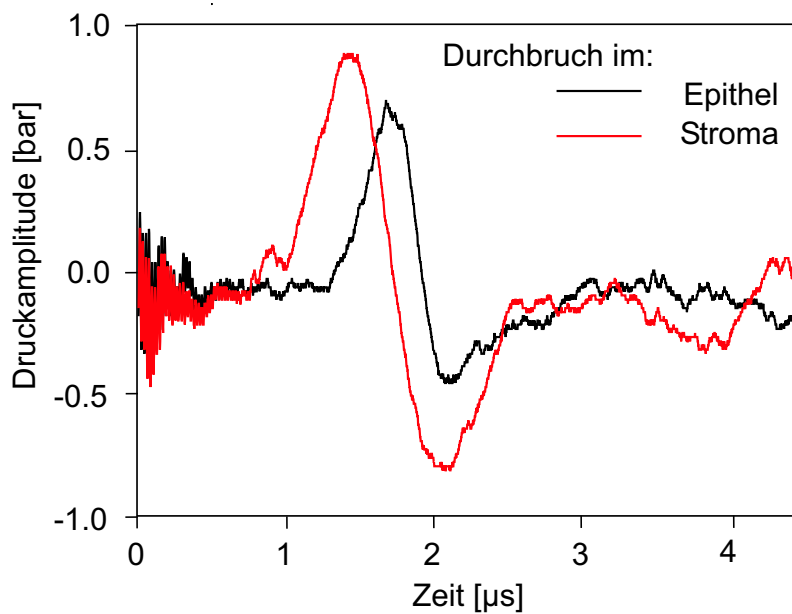


Abbildung 6.20.: Entstehende Drucktransienten am Endothel eines Schweineauges bei Applikation eines $80 \mu\text{J}$ Laserpulses bei Zündung eines Plasmas im Epithel (grau) und etwa in $100 \mu\text{m}$ Tiefe im Stroma (schwarz), [Rip 00].

Bei Fokussierung eines $80 \mu\text{J}$ -Pulses in das Epithel der Probenhornhaut konnte ein maximales Signal von 2 bar aufgenommen werden. Auch bei einer Fokuslage deutlich näher am Endothel, etwa $100 \mu\text{m}$ unter dem Epithel, liegen die erreichten maximalen Amplituden bei der relativ hohen Pulsenergie von $80 \mu\text{J}$ unter 2 bar. Das zugehörige Messsignal wird entsprechend früher, etwa um $0,5 \mu\text{s}$ verschoben, detektiert. Die bipolare Form des Signals deutet darauf hin, dass die gemessenen Druckwellen durch die am Durchbruchsort gebildete Kavitationsblase induziert wurden. Sie sind folglich keine reinen thermoelastischen Transienten. Bei Pulsenergien im Bereich weniger Mikrojoule konnten aufgrund der starken Dämpfung im Gewebe keine Drucksignale gemessen werden.

6.7. Gaschromatographische Analyse

Um die entstehenden Gasprodukte innerhalb der Disruption in okularem Gewebe zu analysieren, wurden zu den in Abschnitt 5.5 durchgeführten gaschromatographischen Studien identische Studien durchgeführt. Dazu wurden Hornhautproben innerhalb einer gasdichten, mit entsprechendem Trägergas gefüllten Kammer durch ein integriertes Glasfenster mit fokussierten ultrakurzen Laserpulsen bestrahlt. Die applizierte Laserpulsenergie betrug $100 \mu\text{J}$, um eine für die Detektion ausreichende Gasmenge zu produzieren. Eine integrierte Membran ermöglichte die Entnahme von Gasproben mittels gasdichter Spritzen. Untersucht wurden Gasproben einer Messprobe, welche eine Schweinekornea enthielt, die durch die fs-Pulse bestrahlt wurde, sowie eine Blindprobe, die ebenfalls eine Schweinekornea enthielt, welche jedoch nicht durch den Laser bearbeitet wurde. Ein Nachweis von eventuell durch Ausgasung der Kornea entstehenden Produkten wurde so ermöglicht. Der Analyseaufbau bestand ebenfalls aus dem in Abschnitt 5.5 vorgestellten Gaschromatographen (GC). Um eine Identifizierung der einzelnen Ausschläge des Wärmeleitfähigkeitsdetektors (WTD) bezüglich der Masse-Ladungszahl zu ermöglichen, wurde zusätzlich ein Massenspektrometer vom Typ Varian Sturm 200 (Nachweisgrenze: 2 pg Hexachlorbenzol) verwendet. Über eine 1,5 m lange deaktive Säule wurde das Massenspektrometer an den Gaschromatographen gekoppelt, siehe Abbildung 6.21.

Im Innern des Spektrometers erfolgte eine Ionisation der gasförmigen Bestandteile. Um den Fluss für das Massenspektrometer entsprechend anzupassen, wurde der Durchfluss

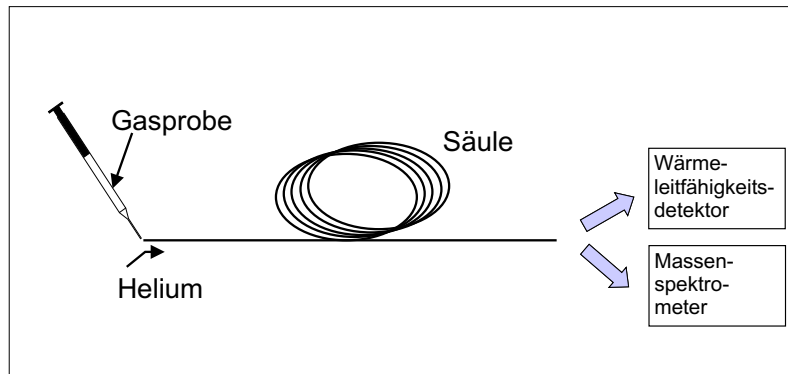


Abbildung 6.21.: *Gekoppelter Aufbau des Gaschromatographen und Massenspektrometers zur Identifizierung von gasförmigen Restprodukten.*

von $5 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ auf $1 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ reduziert. Da das Massenspektrometer lediglich Helium als Trägergas zuließ, wurden Kammer und Säulen entsprechend mit Helium anstelle von Argon gespült. Am Massenspektrometer konnte das Masse-Ladungs-Verhältnis $\frac{M}{Z}$ von Atom- beziehungsweise Molekülmasse M zur Ladungszahl Z festgestellt werden. Das detektierbare Spektrum wurde zwischen 10 und 100 gewählt, da ausschließlich nach weiteren Permanentgasen gesucht wurde, die neben Wasserstoff und Helium ein Masse-Ladungsverhältnis > 10 besitzen. Die Identifikation von Wasserstoff erfolgte wie zuvor in Abschnitt 5.5 über einen externen Standard.

Abbildung 6.22.b zeigt den Wärmeleitfähigkeitsverlauf der innerhalb von kornealen Proben erzeugten Gasen. Erkennbar sind fünf deutliche Anstiege innerhalb der Messprobe mit Retenzionszeiten von 2,5 min., 5 min., 4 min., 8 min., 11 min. und etwa 35,5 min. Analog zu den Ergebnissen in Wasser aus Abschnitt 5.5 konnten die Anstiege zu 2,5 min. als Wasserstoff, zu 4 min. als Sauerstoff und zu 8 min. als Stickstoff über externe Standards nachgewiesen werden. In Abbildung 6.22.a sind die Ergebnisse der Blindprobe dargestellt. Deutlich erkennbar sind die durch Stickstoff und Sauerstoff verursachten Anstiege, die durch unzureichende Dichtigkeit beziehungsweise Spülung der Probenbehälter zu Stande kommen. Die beiden übrigen Anstiege innerhalb der Messprobe konnten anhand externer Standards nicht zugeordnet werden und wurden daher mithilfe des Massenspektrometers analysiert.

Direkt nach Durchlauf der Säule des Gaschromatographen wurden die gasförmigen Sub-

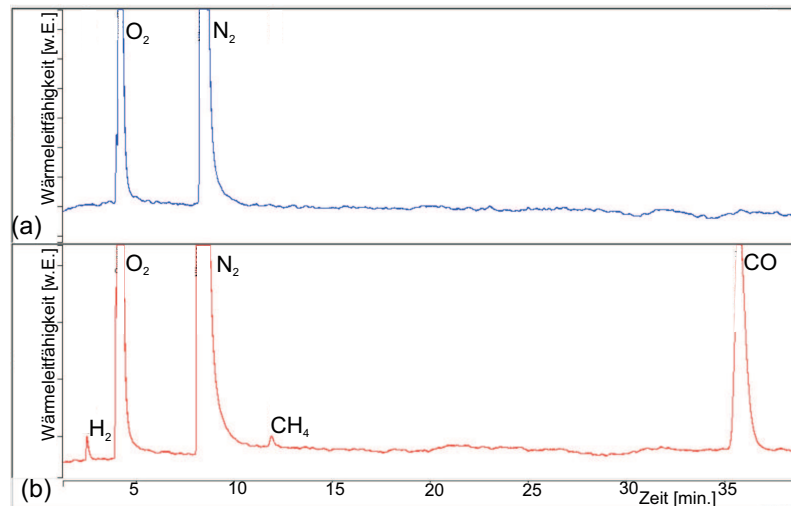


Abbildung 6.22.: Wärmeleitfähigkeitsverlauf des in Schweinekornea produzierten Gases. Blindprobe (oben) und Messprobe (unten).

stanzen in das Massenspektrometer geleitet und deren Masse-Ladungszahl-Spektren aufgenommen. Über einen Abgleich der gemessenen Spektren mit der NIST Library [Nis 98] konnte die Komponente mit einer Retenzionszeit von 35,5 min als Kohlenmonoxid identifiziert werden (Abbildung 6.23.a und b).

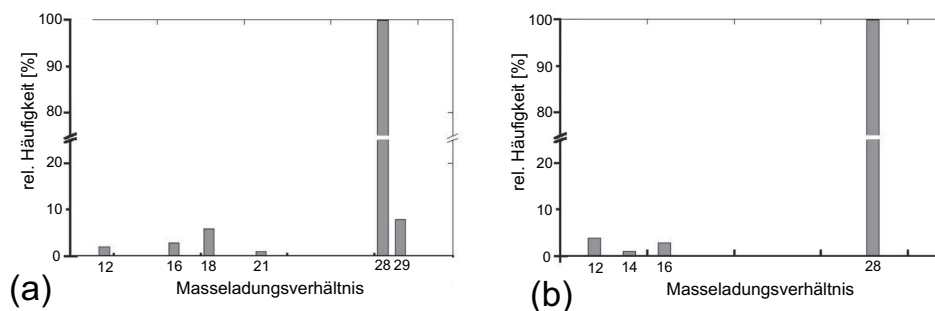


Abbildung 6.23.: Massenspektrum gemessen (a) und für Kohlenmonoxid laut NIST Library (b) [Rip 00] [Nis 98].

Abbildung 6.23.b zeigt das Massenspektrum laut NIST für Kohlenmonoxid und lässt daher auf *CO* als gasförmige Substanz mit einer Anstiegszeit um 35,5 min. schließen. Die Abweichungen zwischen Spektrum 6.23.a und b lassen sich auf die sehr geringen

Konzentration von CO in der Probe zurückführen.

Analog konnte für den gasförmigen Bestandteil mit einer Anstiegszeit von 11 min. CH_4 als Hauptbestandteil mit einigen Bruchstücken von CH_2 und CH_3 , nachgewiesen werden.

Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass bei der Photodisruption innerhalb des kornealen Stromas einzelne Moleküle der Kollagenmatrix, die hauptsächlich aus den Aminosäuren Glycin ($H_2N - CH_2 - COOH$), Prolin und Hydroxyprolin zusammengesetzt ist, dissoziiert werden und so Bruchstücke von Kohlenwasserstoffen und Kohlenmonoxid hinterlassen. Weitere Radikale wie z.B. OH^- die im Rahmen der Photodissoziation mit hoher Wahrscheinlichkeit produziert werden, sind aufgrund ihrer Reaktivität und somit kurzen Lebensdauer mithilfe der Gaschromatographie nicht nachzuweisen.

6.8. Spektroskopische Analyse

Zur Detektion von möglichen Wellenlängenkonvertierungen während der Photodisruption wurde die vom Durchbruchsort emittierte Strahlung vermessen. Im Rahmen dieser Messungen wurde ein optischer Multi-Kanalplatten-Analysator der Firma SPECTROSCOPIC INSTRUMENTS benutzt.

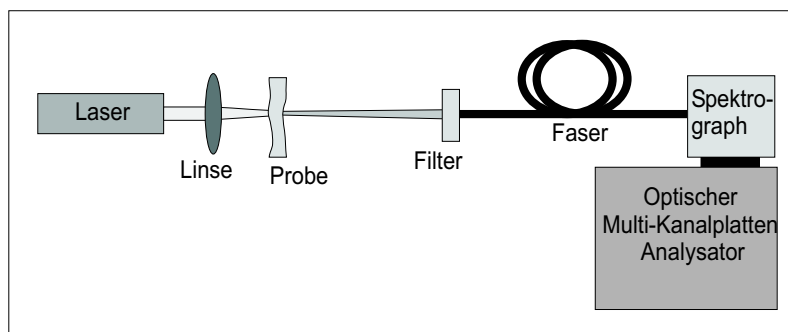


Abbildung 6.24.: *Experimenteller Aufbau zur Detektion möglicher Wellenlängenkonversion mittels eines optischen Multi-Kanalplatten-Analysators.*

Zur Analyse konnte die Strahlung in eine $300\ \mu\text{m}$ -dicke optische Faser eingekoppelt werden. Nach Passieren der Faser wurde die Strahlung zuerst mittels eines Gitters spektral aufgespalten und anschließend über eine Multi-Kanalplatte verstärkt und am Detektor

nachgewiesen. Die Signale am Detektor konnten PC-gestützt ausgelesen und verarbeitet werden.

Der Messaufbau ist in Abbildung 6.24 dargestellt. Die Laserpulse wurden mit Energien im μJ -Bereich mittels einer 30 mm-Linse in eine präparierte Kornea fokussiert. Um eventuell entstehendes UV-Licht detektieren zu können, wurde die Kornea zwischen zwei Quarzglas-Plättchen mit bekannter Transmission gehaltert. Anschließend wurde ein Großteil der Laserstrahlung über einen Kantenfilter abgeblockt und die restliche Strahlung in die Detektionsfaser eingekoppelt.

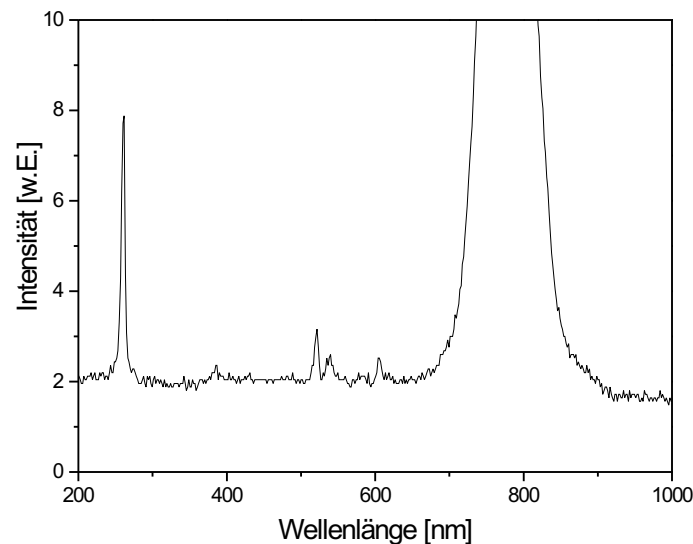


Abbildung 6.25.: Erzeugung von dritter Harmonischer in Schweinekornea durch Fokussierung eines 780 nm Pulses in das Endothel.

In Abbildung 6.25 ist ein Messsignal bei Fokussierung eines $4 \mu\text{J}$ -Pulses in das Endothel einer Schweinekornea wiedergegeben. Deutlich ist ein Signal bei 260 nm auszumachen, welches einer Erzeugung der dritten Harmonischen entspricht. Bei 780 nm ist der Bruchteil der Laserstrahlung zu sehen, welcher durch die Filter transmittiert wurde. Unter Einbeziehung der Detektorempfindlichkeit sowie der Transmission von Probengläsern und Faser ergibt sich eine Konversionseffizienz von etwa $2,5 \times 10^{-5}$. Die schwachen Ausschläge um 500-600 nm wurden von Hintergrund-Streulicht hervorgerufen. Das abge-

bildete Messsignal ließ sich jeweils nur bei Positionierung des Laserfokus in der Nähe des Endothels beobachten. Das Signal blieb über einige 1000 Laserpulse konstant. Anschließend war ein Verschieben der Fokusposition aufgrund einer Gewebeveränderung durch die applizierten Pulse notwendig, um wiederum ein 260 nm-Signal zu erhalten.

6.9. Diskussion

Im Bereich der Anwendung von ultrakurzen Laserpulsen zur Erzeugung von intrastromalen Schnitten ließen sich sehr exakte und dem mechanischen Keratom gleichwertige Schnitte erzeugen. Insbesondere zeigten histologische Analysen die extrem schädigungsarme Wechselwirkung der fs-Pulse mit kornealem Gewebe. Neben den mittels lichtmikroskopischer Analyse nicht auflösbaren und daher extrem geringen thermischen und mechanischen Schädigungszonen zeigten auch die angefertigten rasterelektronen-mikroskopischen Aufnahmen die sehr hohe Schnittflächenqualität. Die Rauigkeit des kornealen Bettes der geöffneten Flaps zeigte Werte im μm -Bereich. Aufgrund der sehr hohen Spitzenintensitäten müssen verschiedene neue Effekte dabei berücksichtigt werden.

Neben den erwarteten geringen thermischen und mechanischen Nebeneffekten ließ sich mit der effizienten Konversion im Bereich von 1×10^{-5} von fs-Pulsen bei 780 nm in Pulse um 260 nm ein weiterer nichtlinearer Nebeneffekt beobachten, dessen Auswirkung auf einen eventuellen klinischen Einsatz durch in-vivo-Experimente zu klären bleibt. Die hohe Effizienz ließe sich mit theoretischen Untersuchungen von Tsang et. al. erklären [Tsa 95], denen zufolge effiziente Erzeugung der dritten Harmonischen durch Symmetriebrechung aufgrund einer Grenzfläche im Bereich des Fokus ermöglicht wird. Die im vorderen Fokusbereich erzeugte dritte Harmonische wird durch die Grenzfläche phasenverschoben und löscht sich nicht, wie sonst im zentro-symmetrischen Systemen, mit der im hinteren Fokusbereich erzeugten Welle aus. Die Erzeugung von UV-Strahlung ist somit lediglich im Bereich der Grenzflächen von Epithel und Endothel wahrscheinlich, entsprechende UV-Schäden ließen sich histologisch bislang nicht nachweisen. Weiterführende transmissionselektronische Untersuchungen könnten hier weitere Aufschlüsse geben, insbesondere ob auch an den Grenzflächen einzelner Kollagenlamellen effiziente UV-Erzeugung ermöglicht wird. Auch im Hinblick auf die ebenfalls während der Excimer-Behandlung entstehen-

den UV-Anteile, verursacht durch Fluoreszenz [Lub 94], welche Umwandlungseffizienzen im Promille-Bereich zeigt, ist daher nicht mit dem Auftreten von Gewebeveränderungen durch UV-Licht zu rechnen.

Aufgrund aufwendiger und damit dicker Korrekturoptiken muss die durch Dispersion bedingte Pulsdauererlängerung durch einen entsprechenden Pre-Chirp im Eingangspuls korrigiert werden, um letztendlich die kürzest mögliche Pulsdauer und somit geringste Energieschwelle im Auge zu erreichen. Die extrem kurzen Pulsdauern führen aber auch im Auge zur Ausbildung von streifenförmigen Strukturen, die den im Kapitel 5 gefundenen Filamentierungen ähnlich sind. Diese Streifen traten auch bei sehr niedrigen Energien auf und zeigten sich deutlich von der Laserpulsintensität abhängig. Eine weitere Verkürzung der Pulsdauer unter Werte von 100 fs erscheint daher nicht sinnvoll, zumal aufgrund des breiteren Spektrums auch Effekte wie Dispersion und Aberrationen innerhalb der Optiken noch stärker in Erscheinung treten.

Als Ursache für diese Streifenbildung kommen verschiedene Effekte in Frage. Zum einen finden sich auch in der Nähe des Fokus sehr hohe Dichten an freien Elektronen mit Werten um $10^{19} \frac{\text{W}}{\text{cm}^3}$, die eine Veränderung im Gewebe bewirken können. Diese könnten Veränderungen thermischer Natur bewirken. Es käme auch ein chemischer Einfluss dieser freien Elektronen in Frage. Zum anderen können die mit den hohen Intensitäten verbundenen Feldstärken eine Kompression der einzelnen Kollagenfasern durch Elektrostriktion bewirken. Entsprechende Effekte könnten zu einer Dichteerhöhung in Glas führen, im Rahmen der sog. Wellenleiterschreibens mittels fs-Pulsen [Hir 98]. Detailliertere Untersuchungen zur Klärung der Ursache dieser Streifen sollten zuerst eine thermische Ursache für die Streifenbildung näher untersuchen. Bestimmte histologische Antikörper-Test reagieren sensitiv auf eine thermische Denaturierung von den biologischen Molekülen und wären somit als Untersuchungsmethode denkbar. Auch weiterführende numerische Simulationen könnten genauere Aufschlüsse über die Stärke der erwähnten Effekte gewähren. Solange die grundlegende Ursache für die Streifenbildung unklar ist, sollte deren Auftreten möglichst vermieden werden.

Von diesem Standpunkt aus erscheint eine längere Pulsdauer zur Unterdrückung der Streifenbildung ebenfalls erstrebenswert. Dem entgegen wirkt jedoch die größere Vakuolisierung in der behandelten Hornhaut bei Verlängerung der Pulsdauer. Durch einen

möglicherweise deterministischeren Charakter des Durchbruchs könnte wiederum eine größere Blasenbildung und Präzisionsminderung zu Stande kommen. Auch eine verstärkte Energiekonversion in mechanische Energie wäre bei Pulsdauern im Bereich nahe 1 ps zu erwarten, welche sich dann in einer verstärkten Blasenbildung und somit unpräzisen Schnittführung äußern würde. Aufgrund der offensichtlich engen Verknüpfung der Streifenbildung mit dem Effekt der Selbstfokussierung ist ein vollständiges Unterdrücken der Streifen durch Verwendung höherer numerischer Aperturen zu erwarten. Untersuchungen von Schaffer et. al. zufolge ist dies in Glas bei Aperturen über 0,65 zu erwarten [Sch 00]. Bei Aperturen von 0,25 ergibt sich eine Verkleinerung der Fleckgröße im Fokus um 20 %. Aufgrund der durch Photodissoziation entstehenden Gase wie Wasserstoff, Sauerstoff, Methan und Kohlenmonoxid verbleiben während der Bearbeitung im Gewebe Blasen, die bei zu enger Wahl der Scanabstände zu größeren Blasen anwachsen und ein präzises Arbeiten behindern. Durch entsprechende Scan-Algorithmen konnte diesem Phänomen entgegen gewirkt werden. Eben diese Gase lassen ein rein intrastromales Verdampfen des Gewebes ohne eine nachfolgende Eröffnung der Hornhaut und Extraktion des Lentikels, wie es von anderen Gruppen vorgeschlagen wird [Nie 93] [Juh 99], als nahezu unmöglich erscheinen. Bei Verdampfung einer entsprechend hohen Menge an Gewebe im Innern der Hornhaut kommt es unweigerlich zur Bildung sehr großer Mengen an gasförmigen Substanzen, die im Folgenden eine weitere definierte Laserpulsapplikation unmöglich machen. Zusätzlich ist ein Verbleiben von Restprodukten an Gewebe und Debris zu erwarten, die, bedingt durch den geringen Stoffwechsel innerhalb des Stromas, in der Hornhaut verbleiben und deren Klarheit somit mindern können.

Inwieweit eventuell entstehende Radikale zur Zellschädigung führen, lässt sich anhand der durchgeführten Untersuchungen schwer abschätzen. So ließe sich eventuell die von anderen Gruppen gefundene Zeitverzögerung im Auftreten von Schädigungen der Netzhaut nach fs-Laserpulsapplikation auf dem Augenhintergrund von bis zu 24 h durch diese Radikale erklären [Tot 97]. Weiterführende Studien zur Beantwortung dieser Fragen sind jedoch erforderlich.

Die erfolgte Optimierung der Laserparameter bezüglich erreichbarer Schnittqualität und Minimierung der Nebeneffekte ermöglichte das Präparieren von Lentikeln und kornealen Flaps mit ausgezeichneter Reproduzierbarkeit und hoher Präzision. Im Hinblick auf

eine klinische Anwendung gilt es, die bestimmten Parameter am lebenden Tiermodell zu überprüfen beziehungsweise eventuell anzupassen und Wundheilungseffekte in diese Betrachtungen miteinzubeziehen.

7. In-vivo-Untersuchungen

7.1. Überblick und Versuchsmethoden

Zum Studium des Wundheilungsverlaufes im Anschluss an eine Behandlung mit fs-Pulsen wurden in-vivo-Experimente zur klinischen Anwendung von ultrakurzen Laserpulsen in der Augenchirurgie durchgeführt. Die Experimente wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt. Im Rahmen mehrerer Studien wurden 18 Kaninchen in einem Alter von 12-24 Monaten behandelt. Während der Operation wurden die Tiere unter Narkose mittels 10% Ketamin und 5 $\frac{\text{mg}}{\text{kg}}$ Xylazine gehalten. Zusätzlich wurden zur örtlichen Betäubung Proparacain-Tropfen mit 0,5 % Proxymetacainhydrochlorid angewandt. Zur Augenfixierung wurde der in Kapitel 6 geschilderte Aufbau verwendet. Lediglich die Saugmaske zur Augenfixation wurde an die speziellen anatomischen Anforderungen der Kaninchenaugen angepasst. Die Tiere befanden sich während der Behandlung in Seitenlage. Es wurde jeweils das rechte Auge behandelt. Während der Operation wurde die Dicke der Hornhaut mittels pachymetrischer Messungen und optischer Kohärenz-Tomographie überprüft.

In einem ersten Durchgang von Experimenten wurden korneale Flaps in den behandelten Augen von 10 Kaninchen hergestellt mit einem Durchmesser von 4 mm in einer geplanten Tiefe von etwa 150 μm . Anschließend wurde unter Beobachtung über ein OP-Mikroskop der präparierte Flap geöffnet und wieder verschlossen.

Da die gefundene Streifenbildung eindeutig im Zusammenhang mit dem Effekt der Selbstfokussierung gebracht werden konnte, wurde auch innerhalb der in-vivo-Versuche ein

höherer Fokussierwinkel durch Aufweiten des Laserstrahls auf die maximal mögliche Apertur des Scanners von 15 mm gewählt. Bedingt durch diese stärkere Fokussierung musste der applizierte Fleckabstand auf $5 \mu\text{m}$ reduziert werden. Die gewählten Laserenergien lagen zwischen 800 nJ und $1,2 \mu\text{J}$.

Im Rahmen einer weiteren Versuchsreihe wurden in 8 Kaninchenaugen korneale Flaps und intrastromale Lentikel mit einem Durchmesser von etwa 2,8 mm und einer zentralen Dicke von $60\text{-}80 \mu\text{m}$ hergestellt. Nach Öffnen der Flaps wurden diese Lentikel entnommen und die Flaps anschließend wieder verschlossen.

7.2. Wundheilungsverlauf

7.2.1. Präparation von kornealen Flaps

Die Kontrolle der Wundheilung ergab einen der Excimer-LASIK-Behandlung vergleichbaren Verlauf. Am ersten postoperativen Tag war der Ort der Behandlung durch eine leichte Trübung erkennbar. Innerhalb von 48 h verschwand diese Trübung bei gleichzeitig komplikationslosem Wundheilungsverlauf.

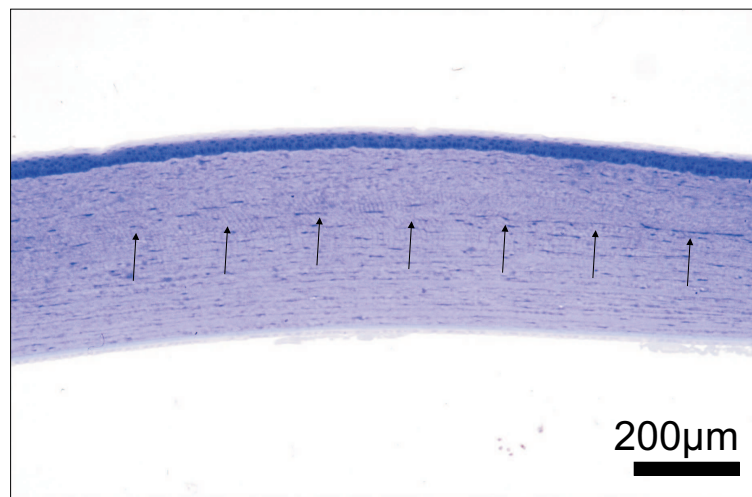


Abbildung 7.1.: *Histologischer Schnitt einer Kaninchenhornhaut nach fs-LASIK 7 Tage postoperativ, Schnittkante siehe Markierung.*

Abbildung 7.1 zeigt die mit dem fs-Laser behandelte Hornhaut eines Kaninchens 7 Tage

postoperativ. Es ist keine verstärkte Wundheilungsreaktion im Sinne von aktivierten Keratozyten oder Fibroblasten auszumachen. Die Flapunterkante ist durch Pfeile markiert. Oberhalb dieser Kante ist ein etwa 30 μm hohes Keratozyten-armes Areal auszumachen.

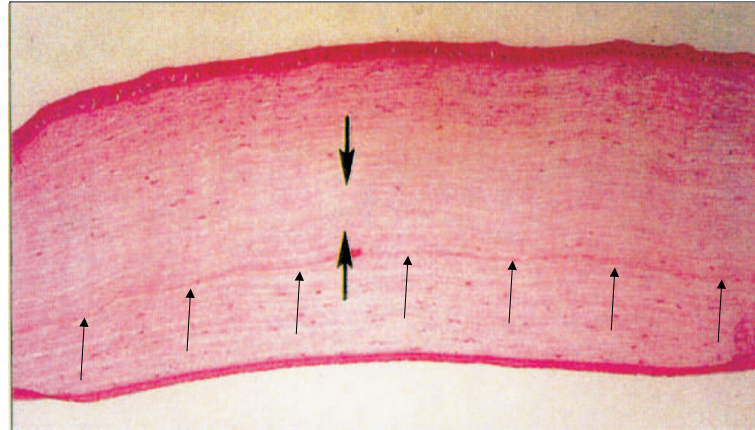


Abbildung 7.2.: *Histologischer Schnitt einer Kaninchenhornhaut nach Excimer-LASIK 7 Tage postoperativ (Schnittkante und Keratozyten-freies Areal siehe Markierung), Quelle [Wac 99].*

In Abbildung 7.2 ist ein histologischer Schnitt einer Kaninchenhornhaut ebenfalls 7 Tage postoperativ dargestellt, nach einer Excimer-Laser-Behandlung und dem Einsatz des mechanischen Mikrokeratoms [Wac 99]. Die Schnittebene ist durch Pfeile markiert. Innerhalb des Stroma ist keine verstärkte Wundheilung zu erkennen. Die vorhandenen Keratozyten sind nicht aktiviert. Es ist keine Fibroblasten-Neubildung erkennbar. Auch hier ist ein Keratozyten-freies Areal an der Flapunterkante von vergleichbarem Ausmaß zu beobachten (siehe hervorgehobene Pfeilmarkierung in Abbildung 7.2)

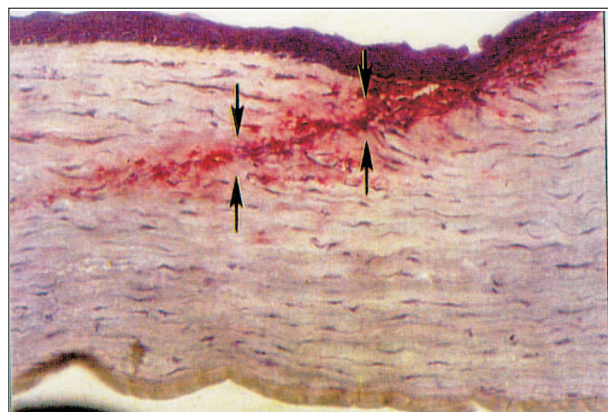


Abbildung 7.3.: *Epitheleinwucherungen in einer Kaninchenhornhaut nach Excimer-LASIK 7 Tage postoperativ, Quelle [Wac 99].*

Ein Vorteil der fs-LASIK gegenüber der herkömmlichen Flap-Präparation mittels des

Keratons zeigt sich bei näherer Betrachtung der Schnittkanten. In Abbildung 7.3 ist die Eintrittsstelle des Keratoms in die Epithelschicht und in das darunter liegende Stroma gezeigt. Auch diese Histologie wurde 7 Tage postoperativ angefertigt. Deutlich erkennbar sind eingeschleppte epitheliale Zellen im Stroma als dunkle Ränder an der Eintrittsstelle der Keratomklinge (siehe Markierung in Abbildung 7.3). Einige aktivierte Keratozyten sowie Fibroblasten zeigen eine leichte bis mittlere Wundheilungsreaktion, welche anhand der rötlichen Färbung zu erkennen ist.

Bei Präparation der Schnitte mittels des fs-Lasers können solche Epitheleinwucherungen durch von der Messerkante eingeschleppte Zellen verhindert werden.

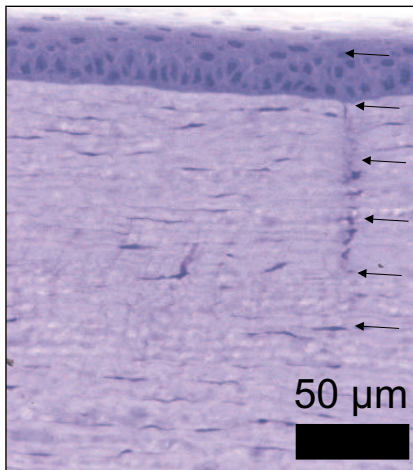


Abbildung 7.4.: *Flaprand in einer Kaninchenhornhaut nach fs-LASIK 7 Tage postoperativ. Es finden sich keine Wundheilungsreaktionen an der senkrechten Schnittkante des Flaps.*

Abbildung 7.4 zeigt einen solchen Schnitttrand. Abgebildet ist der äußere Rand eines präparierten Flaps 7 Tage nach der Operation. Etwa $120\ \mu\text{m}$ unterhalb der Epithelschicht verläuft der waagerechte Schnitt des Flapbodens. Auf der rechten Seite des Bildes ist der Schnitt der Flapkante senkrecht in Richtung Epithel zu erkennen (siehe Pfeile). Innerhalb des Schnittes sind einige proliferierte Epithelzellen sichtbar. Es sind jedoch keinerlei Wundheilungsreaktionen in Bezug auf aktivierte Keratozyten oder Fibroblasten auszumachen.

Aufgrund dieser Epithelzellen verbleibt der Schnitttrand des Flaps auch mehrere Wochen nach der Operation unter Spaltlampenbeobachtung sichtbar. Im

Gegensatz zur Schnittkante des mechanischen Keratoms in Abbildung 7.3 kann durch die nahezu beliebige Schnittführung eine sehr steile Randzone des Flaps erzeugt werden, wodurch dem Flap zusätzlicher Halt im stromalen Gefüge gegeben werden kann. Die Möglichkeit des Verrutschens des Flaps auf dem kornealen Bett wird dadurch eingeschränkt. Bedingt durch den sehr steilen Winkel ließen sich diese Flaps relativ schwer öffnen, da der zum Öffnen verwendete Spatel sich nur schwer unter den waagerechten Schnitt des Flaps einführen ließ.

Abbildung 7.5 zeigt die Schnittkante eines kornealen Flaps, dessen Schnitt in einem Win-

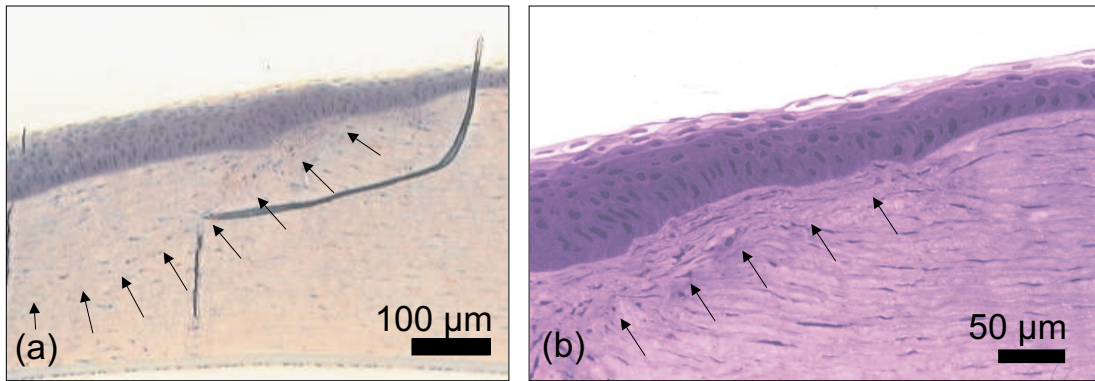


Abbildung 7.5.: Kaninchenhornhaut 28 Tage postoperativ. Die Schnittkante des Flaps wurde in einem Winkel von 60° zum Endothel geführt (a), Detailvergrößerung der Kante am Epithel (b).

kel von 60° zum Epithel geführt wurde. Aufgrund des geringeren Winkels ließen sich entsprechend erzeugte Flaps im Vergleich zu den senkrecht geführten Schnitten leichter öffnen. Auch in diesem Falle ist keine Epithelzellenproliferation in das Stroma zu erkennen (siehe Vergrößerung in Abbildung 7.5.b).

7.2.2. Präparation von intrastromalen Lentikeln

Im Hinblick auf die Wundheilung nach Entnahme von intrastromalen Gewebe im Rahmen der zweiten Versuchsreihe wurden weiterführende Studien an acht Tieren durchgeführt. Während des operativen Eingriffs ließ sich das Lentikel leicht entnehmen. Der Flap legte sich an die neu geschaffene Oberfläche an. Bedingt durch den stetigen Wasserfluss in Richtung Endothel wurde der Flap innerhalb einiger weniger Minuten an das korneale Bett angesaugt und bedurfte keiner weiteren Fixierung.

Die erzeugten Lentikel wurden im Gegensatz zu den in Abschnitt 6.5 vorgestellten Geometrien am Rand spitz zulaufend geschnitten. Durch diese Abflachung passte sich der Flap nach Extraktion des Lentikels besser an das verbleibende Stroma an.

Abbildung 7.7 zeigt die Histologie einer Kaninchenhornhaut 28 Tage postoperativ. Aufgrund des entnommenen Lentikels ist die Oberflächenkrümmung im Bereich des Flaps verändert. Anhand des Stromaverlaufs läßt sich der etwa $150 \mu\text{m}$ dicke reponierte Flap

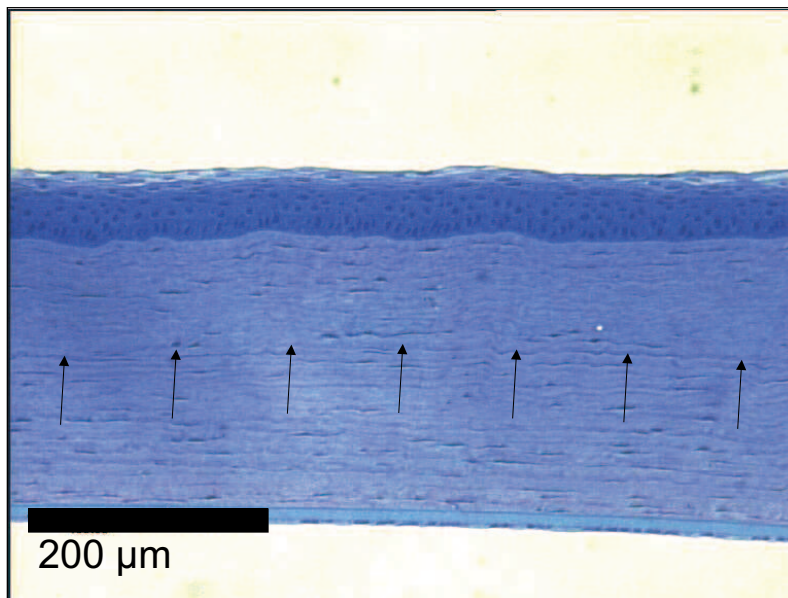


Abbildung 7.6.: Kaninchenhornhaut 7 Tage postoperativ nach Entnahme eines $60\ \mu\text{m}$ Lentikels.

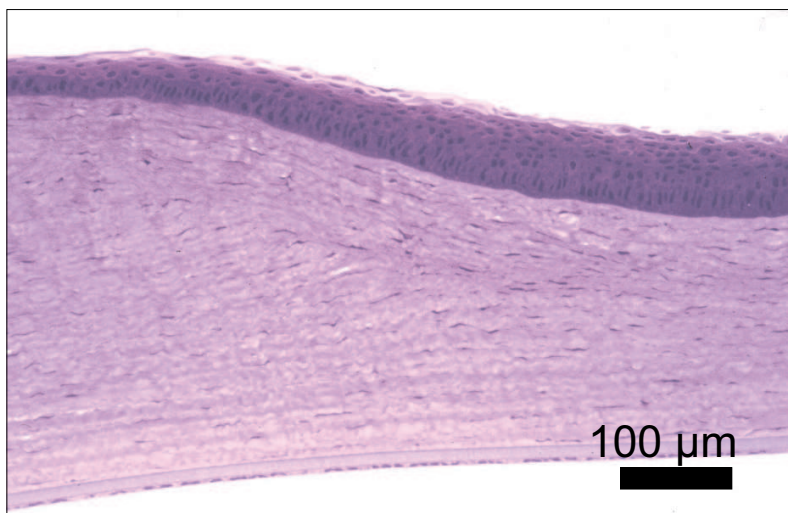


Abbildung 7.7.: Kaninchenhornhaut 28 Tage postoperativ nach Entnahme eines $60\ \mu\text{m}$ Lentikels. Deutlich ist die veränderte Oberfläche durch die Extraktion des Lentikels zu erkennen.

erkennen. Wundheilungsreaktionen sind nicht vorhanden.

Trotz der extrem großen Menge an entnommenem Material, 60 μm stellen in den etwa 350 μm -dicken Hornhäuten bereits die oberste Grenze bezüglich einer biomechanischen Verträglichkeit dar, konnten keine außergewöhnlichen Wundheilungsreaktionen festgestellt werden. In einigen Fällen stellte sich im Vergleich zu den vorhergegangenen Versuchen eine etwas stärkere korneale Eintrübung (engl. *haze*) ein, die jedoch innerhalb der ersten 48 h nahezu vollständig zurückging. Abbildung 7.6 zeigt die Histologie einer Hornhaut, in deren Mitte ein Lentikel von 60 μm zentraler Dicke entnommen wurde. Der Flap passt sich gut der neuen Oberfläche an. Innerhalb des Stromas sind Flap und Flapboden nahezu nicht mehr zu unterscheiden.

7.3. Auftretende Nebeneffekte

7.3.1. Streifenbildung

Im Hinblick auf die in Kapitel 6 gefundene Streifenbildung innerhalb des Stromas vor und hinter der Schnittebene konnte dieser Effekt auch in-vivo beobachtet werden. Zusätzlich zu den produzierten Schnitträndern konnte auch mehrere Tage nach der Laserapplikation eine Veränderung des Gewebes im Hinblick auf Streifen festgestellt werden. Abbildung 7.8 zeigt eine Histologie einer Kaninchenkornea 7 Tage nach der Behandlung, deutlich sind Streifen vor und hinter der Schnittebene mit einer Länge von bis zu 100-150 μm erkennbar. Die Streifen verlaufen jeweils zueinander parallel im gewählten Fleckabstand von 6 μm . Am Übergang vom Flap zum kornealen Bett ist die durch das Öffnen des Flaps erkennbare Verschiebung des Stromas sichtbar.

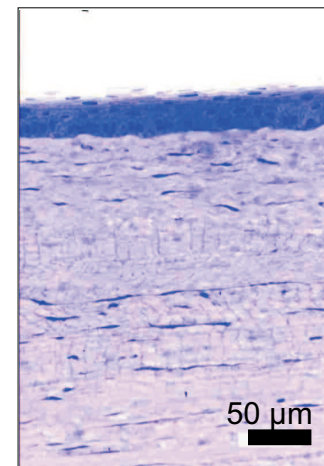


Abbildung 7.8.: Kaninchenhornhaut 7 Tage post-operativ. Senkrecht zur Schnittebene sind Streifen innerhalb des Gewebes sichtbar.

Im Bereich dieser Streifen konnte innerhalb des Stromas keine verstärkte Wundheilungsreaktion oder Fibroplastenbildung beobachtet werden. In

einzelnen Fällen reichten einige Streifen bis zum Endothel hinab und führten dort zur Schädigung der Endothelzellen.

7.4. Diskussion

Im Hinblick auf einen Einsatz von fs-Pulsen im lebenden Gewebe konnte ein der Excimer-LASIK vergleichbarer Wundheilungsverlauf gefunden werden. Die in ex-vivo gefundene Präzision von einigen Mikrometern ließ sich auch im lebenden Tiermodell erzielen. Befürchtete Schäden durch die beobachtete UV-Licht-Erzeugung, wie etwa Zellapoptosis unterhalb des behandelten Areal innerhalb der Kornea, ließen sich im beobachteten Zeitraum nicht feststellen.

In Bezug auf die Möglichkeit nahezu beliebiger Schnitfführung innerhalb der Hornhaut gestattet der Einsatz des fs-Lasers, die Ränder des Flaps deutlich steiler zu schneiden und somit Komplikationen wie eingeschleppte Epithelzellen oder ein Verrutschen des Flaps zu vermindern. Die geringen Wundheilungsreaktionen an diesen Schnittträgern lassen den Einsatz des fs-Lasers im Rahmen einer Hornhauttransplantation sinnvoll erscheinen. Insbesondere die Möglichkeit der beliebigen Schnitfführung kann im Rahmen dieser Eingriffe, in denen man bislang auf das radialsymmetrische Trepan angewiesen ist, große Fortschritte ermöglichen.

Die Präparation von Lentikeln und deren Entnahme auch in sehr dünnen Hornhäuten mit um 300 μm Dicke stellte sich als komplikationslos dar. Wie exakt sich die Oberfläche des reponierten Flaps an die neu geschaffene Oberfläche anlegt und welche Präzision sich letztendlich im Rahmen der Entnahme eines Lentikels realisieren lässt, müssen weitere in-vivo-Experimente zeigen. Als maßgeblich stellte sich des Weiteren die Fixierung der behandelten Auge dar. Ein Verrutschen der Augen während der Operation muss unter allen Umständen vermieden werden. Auch die exakte Kenntnis der Fokusposition innerhalb der behandelten Augenhornhaut ist für einen klinischen Einsatz unabdingbar. Eine Möglichkeit zur Kontrolle bietet die hier vorgestellte OCT. Bei zu tief liegender Fokusposition und somit potentieller Schädigung der Endothelschicht könnte die Operation vorzeitig abgebrochen werden.

Als ausgeprägtester Nebeneffekt der fs-LASIK ließ sich auch in-vivo eine Streifenbildung

innerhalb der Hornhaut beobachten. Auch mehrere Tage postoperativ ließen sich diese Streifen deutlich ausmachen. Eine verstärkte Wundheilungsreaktion oder Eintrübung der Hornhäute in diesen Bereichen ließ sich jedoch nicht feststellen. Eine Aufweitung und damit verbundene Erhöhung der benutzten numerischen Apertur führte zu einer Verminderung dieser Effekte. Eine Beeinflussung der Sehqualität hinsichtlich der Transparenz der Hornhäute ließ sich in den behandelten Tieren nicht feststellen. Aufgrund des nicht vollständig geklärten Ursprungs dieser Gewebeveränderung ist eine vollkommene Unterdrückung dieser Streifen anzustreben. Auch im Hinblick auf eine möglichst präzise vertikale Fokusdefinition zur Erstellung intrastromaler Lentikel ist eine weitere Erhöhung der numerischen Apertur von Vorteil. Dem gegenüber steht die mit dem kleineren Fleckdurchmesser verbundenen längere Operationszeit. Mit Blick auf die seit kurzem erhältliche 200 kHz-Lasersysteme könnten sich entsprechende numerische Aperturen über 0,25 mit vertretbaren Operationszeiten realisieren lassen.

8. Wertung und Ausblick

Innerhalb der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, sämtliche physikalische Grundlagen für einen Einsatz von Ultrakurz-Puls-Systemen in der refraktiven Augenchirurgie zu legen. Im Hinblick auf einen klinischen Einsatz des fs-Lasers konnten geeignete Verfahren von Modellsystemen über Kadaveraugen bis hin zu einem Einsatz am lebenden Tier entwickelt und angewandt werden. Erste vorläufige Studien am Gewebe in-vivo verliefen hinsichtlich erzielbarer Präzision und geringer Wundheilungsreaktionen äußerst viel versprechend.

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen an Modellsubstanzen wie Gelatine und Wasser ließ sich, im Gegensatz zu den Erwartungen anderer Gruppen [Loe 96] [Kur 98], eine deutliche Reduzierung der Durchbruchschwelle mit der Verwendung möglichst kurzer Pulsdauern im Bereich um 150 fs erzielen. Basierend auf diesen geringen Energien mit Werten unter 1 μJ sind einhergehende Effekte wie Kavitation und entstehende Drucktransienten weiter reduziert und ermöglichen so eine erhöhte Schnittpräzision.

Durch geeignete Abbildungsoptiken konnten die Form und Dynamik der am Ort des Durchbruchs entstehenden Kavitationsblasen erstmalig auch bei diesen geringen Energien aufgelöst werden. Aufgrund dieser Messungen konnte der in mechanische Energie konvertierter Teil zu unter 0,1 % ermittelt werden. Dieser geringe Prozentsatz wird durch die durchgeführten Druckmessungen an Modellsubstanzen mit Druckamplituden im Bereich unter 10 bar im Abstand von 200 μm bestätigt. Zwar deuten Modellrechnungen von Noack auf weitaus höhere Werte im Bereich einiger kbar in unmittelbarer Fokusnähe hin [Noa 98], diese besitzen jedoch aufgrund der extrem starken Dämpfung im Gewebe ein vernachlässigbares Schädigungspotenzial.

Die beobachteten dynamischen Prozesse der Blasenoszillation sind im Bereich unter 5 μs

weitgehend abgeschlossen und dürften bei Verwendung von Pulsfrequenzen bis in den 200 kHz-Bereich hinein ohne Einfluss sein. Zusätzlich wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig Bestandteile molekularen Wasserstoffs innerhalb der produzierten Blasen gefunden, wodurch Blasen mit Lebensdauern im Sekunden-Bereich am Ort des Fokus generiert werden. Diese Blasen bestehen im Gegensatz zu den oszillierenden Kavitationsblasen nicht aus Wasserdampf und kollabieren folglich nicht. Aufgrund des Einflusses dieser Blasen auf den direkt nachfolgend applizierten Laserpuls konnten Scan-Algorithmen zur Schnitterzeugung entsprechend optimiert werden.

In jüngster Zeit durchgeführte Anwendungen des fs-Lasers im Rahmen der sog. Nano-Chirurgie von König et. al. [Koe 01] deuten auf ein Ausbleiben der Kavitationseffekte und Druckphänomene bei weiterer Reduzierung der Pulsenergie hin. Durch Verwendung hoher numerischer Aperturen ist ein Bearbeiten einzelner Zellen oder Chromosome mit wenigen nJ an Energie möglich. Der zugrunde liegende Mechanismus, der zur Schnittwirkung ohne mechanische Disruptionseffekte führt, ist bislang ungeklärt und bietet somit Stoff für weiterführende Untersuchungen an Modellsubstanzen. Besonders der Übergang zwischen diesen beiden Regimes und der Wechsel in den zugrundeliegenden Mechanismen sind zu ergründen.

Aufgrund der Studien an Modellsubstanzen konnte anschließend ein sehr präzises Bearbeiten von Kornea ex-vivo mit μm -Präzision erzielt werden. Durch histologische Techniken ließen sich die geringen mechanischen und thermischen Nebenwirkungen der fs-Disruption bestätigen. Die notwendige Chirp-Korrektur bzgl. der Fokussieroptik, durch die ein Arbeiten mit Pulsenergien im Bereich von $0,8 \mu\text{J}$ ermöglicht wurde, deutet das Auftreten und die notwendige Berücksichtigung neuer nichtlinearer Effekte im Rahmen der Photodisruption an. Bedingt durch die sehr kurzen Pulsdauern treten vermehrt nichtlineare Effekte wie Selbstfokussierung, Photodissoziation oder Dispersion in den Vordergrund.

Vor allem der Effekt der Selbstfokussierung erwies sich als maßgeblich bei Anwendung sehr kurzer Pulse. Die durch diesen Effekt generierte Streifenbildung ist bislang nicht beobachtet worden und stellt somit eine neue Erscheinung im Rahmen der Laser-Gewebe-Wechselwirkung dar. Innerhalb der Experimente an Modellsubstanzen konnten entsprechende Streifen lediglich bei relativ hohen Energien um $300 \mu\text{J}$ beobachtet werden. Im Gegensatz dazu ließ sich die Ausbildung einzelner Streifen bei Anwendung der ultrakur-

zen Pulse in kornealem Gewebe auch bei sehr geringen Pulsenergien beobachten. Die Durchmesser der Streifen lagen unter dem Beugungslimit der fokussierten Laserpulse. Die Ursache dieser Gewebeveränderung ist bislang nicht vollständig geklärt, ein maßgeblicher Einfluss der freien Elektronen, entweder thermischer oder chemischer Natur, erscheint wahrscheinlich. Obwohl eine Auswirkung dieser Streifen auf das Sehvermögen in dieser Arbeit nicht direkt nachgewiesen werden konnte, ist ein Unterdrücken dieses Nebeneffektes vor allem aufgrund der unbekanntenen Natur der Streifen wünschenswert. Eine Verwendung höherer numerischer Aperturen führte zu einer deutlichen Reduzierung der Streifenbildung und somit der Selbstfokussierung in Übereinstimmung mit den theoretischen Erwartungen. In der Literatur findet sich als Grenzwert eine numerische Apertur von $NA > 0,65$ zur vollständigen Unterdrückung der Selbstfokussierung [Sch 00] in Glas, bei Verwendung von einer $NA > 0,25$ ist der Einfluss der Selbstfokussierung bereits erheblich reduziert.

Mit der Photodissoziation von biologischen Molekülen innerhalb der Probeaugen konnte ein weiterer Multiphotonen-Prozess identifiziert werden, der in bisherigen Modellvorstellungen fehlt. Eine makroskopische Auswirkung dieses Effektes bzgl. entstehender freier Radikale ist aufgrund der geringen Energiekonversion eher unwahrscheinlich. Die entstehenden Gasmengen innerhalb des Auges durch Blasenbildung stellen jedoch eine Limitierung der Schnittpräzision dar. Ob auch der Effekt der Photodissoziation mit weiterer Reduzierung der Pulsenergie wie bei der Kavitation unterdrückt werden kann, sollte daher Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Die gefundene UV-Licht-Erzeugung an dem Endothel stellte sich mit Konversionseffizienzen um 1×10^{-5} als sehr prägnant dar. Die gefundenen Effizienzen liegen jedoch unter denen der UV-Fluoreszenz, welche in diesem Bereich im Rahmen der Excimer-Ablation auftritt [Lub 94]. Da der zugrunde liegende Mechanismus zusätzlich das Vorhandensein einer optischen Grenzfläche im Fokusbereich voraussetzt [Tsa 95], sind auch hier schädigende Einflüsse innerhalb der fs-Anwendung als sehr gering einzustufen. Vielmehr wird dieser Effekt bereits zur hochauflösenden Mikroskopie einzelner Zellen oder Wellenleiterstrukturen in der Gruppe um J. Squier genutzt [Squ 98].

Als Abschluss der vorliegenden Arbeit konnte die in ex-vivo definierte Präzision am lebenden Tier umgesetzt werden. Im Mittelpunkt der durchgeführten Studien stand die

Herstellung von kornealen Flaps und Lentikeln sowie erste refraktiv-chirurgische Eingriffe. Der anschließende postoperative Verlauf zeigte geringe Wundheilungsreaktionen, die der einer Excimer-Laserablation entsprachen. Durch das mechanische Keratom induzierte Komplikationen der herkömmlichen LASIK konnten bei Anwendung des fs-Lasers nicht beobachtet werden. Sie stellen somit einen Vorteil gegenüber der herkömmlichen Methode dar.

Im Rahmen der möglichen Schnittführung sind neue Geometrien jedoch nicht nur bzgl. besser stabilisierter Flapformen möglich, sondern auch Anwendungen im Bereich lamellärer Keratoplastiken (Hornhauttransplantationen), in deren Verlauf die eigene Endothelschicht im Empfängerauge belassen werden kann. Auch kann die nahezu beliebige Schnittpräzision im Falle einer durch Verletzung bedingten Transplantation vorteilhaft sein, da die im Empfängerauge präparierte Schnittgeometrie im Spenderauge exakt reproduziert werden kann.

In Hinblick auf weitere in-vivo-Experimente gilt es, definierte Brechkraftänderungen durch Präparation entsprechender Lentikel zu generieren. Über die Kontrolle der Oberflächentopographie wäre so eine Messung des Ergebnisses und der Langzeitstabilität des refraktiven Eingriffes möglich. Um eine solche entsprechende Messung mittels herkömmlicher Messmethoden erfassen zu können, ist eine Bearbeitung größerer optischer Zonen von bis zu 7-9 mm im Durchmesser anzustreben. Um derartig große Flächen mit akzeptablen Operationszeiten realisieren zu können, wäre eine Integration von Lasersystemen mit Repetitionsraten im Bereich mehrerer 10 kHz bis 100 kHz erforderlich.

Erste Systeme mit Repetitionsraten um 200 kHz sind kürzlich realisiert worden [Gal 01]. Ein Einsatz dieser Systeme im Rahmen der chirurgischen Eingriff setzt jedoch neue Entwicklungen im Bereich der Scannertechnologie voraus. Galvanometerspiegelsysteme, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurden, stoßen mit etwa 10 kHz an die Grenze ihrer Leistungsfähigkeit.

Weiterführende Studien sollten vor allem auch die Möglichkeit der intrastromalen Ablation zur Korrektur noch kleinerer Dioptrie-Werte in Betracht ziehen. Im Rahmen zukünftiger Behandlungen könnten durch Präparation und Entnahme eines Lentikels in einem ersten Durchgang die Brechkraft des Auges bis auf etwa 0,25 Dioptrien genau korrigiert werden. Anschließend könnte in einer Nachbehandlung intrastromal etwas Gewebe ver-

dampft beziehungsweise abladiert werden, ohne das Auge wiederholt zu öffnen. Dabei bliebe vor allem zu klären, inwiefern die im Auge verbleibenden Gewebereste zu Komplikationen oder zur Eintrübung des Auges führen.

In Bezug auf die der verwendeten Lasersysteme ließ sich durch Implementierung eines Faserlaser-Oszillators eine stabile und zuverlässige Kurzpulsquelle realisieren. Aufgrund der Notwendigkeit der Nachverstärkung dieser Pulse war das verwendete System noch relativ aufwendig und im Hinblick auf einen effizienten klinischen Einsatz nicht geeignet. Vor allem mit Blick auf Strahlqualität und Stabilität besteht Optimierungsbedarf. Jüngst entwickelte Faserlaser-Verstärker-Systeme [Gal 01] könnten hier in naher Zukunft diese Erwartungen erfüllen. Eine weitere Reduzierung der Pulsenergie in den nJ-Bereich hinein könnte einen Verzicht auf die CPA-Technik ermöglichen. Ein Einsatz wesentlich kompakterer und zuverlässigerer, diodengepumpter oder auf Faserbasis beruhender Systeme wäre dadurch denkbar.

Mit Blick auf den stetig wachsenden Markt der Medizintechnik, verbunden mit dem breiten Anwendungspotenzial des fs-Lasers in der Augenchirurgie, scheint ein Einsatz des fs-Lasers als äußerst viel versprechend. Auf Basis der hier vorgelegten Studien ist insbesondere ein Einsatz im Rahmen der refraktiven Chirurgie möglich. Die durchgeführten Experimente an Modellsubstanzen ermöglichen zusätzlich ein detaillierteres Verständnis der fs-Photodisruption im Hinblick auf weitere medizinische Anwendungsfelder.

Literaturverzeichnis

- [Aro 80] D. ARON-ROSA, J. ARON, J. GRIESEMANN, R. THYZEL, *Use of the the neodymium:YAG laser to open the posterior capsule after lens implant surgery*, J. Am. Intra-Ocular. Implant Soc. Journal, 6, 352-354, 1980
- [Bar 80] J.I. BARRAQUER, *Queratomileusis y queratofacia*, Instituto Barraquer de America, Bogota, 1980
- [Ber 96] J.W. BERGER, J.H. TALAMO, K.J. LAMARCHE, S. KIM UND R.W SNYDER, *Temperature measurements during phacoemulsification and Er:YAG laser phacoablation in model systems*, J. Cataract Refract. Surgery, vol.22, 372ff., 1996
- [Bir 77] R. BIRNGRUBER, F. HILLENKAMP, F.H. STEFANI, V.P. GABEL, *Q-switched ruby laser damage of the rabbit eye*, Adv. Ophthal., 34, 158-163, 1977
- [Blo 74] N. BLOEMBERGEN, *Laser-induced electric breakdown in solids*, IEEE, J. Quant. Elec., Vol.10, 375-386, 1974
- [Bou 86] J.L. BOULNOIS, *Photophysical processes in recent medical laser developments: a review.*, Lasers in Medical Science, 1, 47-66, 1986
- [Brau 95] A. BRAUN, G. KORN, X. LIU, D. DU, J. SQUIER, G. MOUROU *Self-channeling of high-peak-power femtosecond laser pulses in air*, Opt. Lett., Vol.20, 1, 73-75, 1995
- [Bro 85] E. BROOKNER, *Phased-Array Radars*, Scientific American, 252, 2, 76ff, 1985

- [Bru 84] R. BRUNNER, M. LANDTHALER, D. HAINA, W. WAIDELICH, O. BRAUN-FALCO, *Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß von Laserlicht niedriger Leistungsdichte auf die Epidermisregeneration*, Optoelektronik in der Medizin, Springer-Verlag, Berlin, 1984
- [Cam 63] C.J. CAMPBELL, M.C. RITTLER, C.J.. KOESTER , *The optical maser as a retinal coagulator: an evaluation*, Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol., 67, 58ff, 1963
- [Car 90] J.S. CARILLO, J. CALATAYUD, F.J. MANSO, E. BARBERIA, J.M. MARTINEZ, M. DONADO, *A randomized double-blind clinical trial on effectiveness of helium-neon laser in the prevention of pain, swelling and trismus after removal of impacted third molars*, Int. Dent. J., 40, 31-36, 1990
- [Chi 98] S.L. CHIN, S. PETIT, F. BORNE, K. MIYAZAKI, *The White Light Supercontinuum Is Indeed an Ultrafast White Laser*, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.38, 126-128, 1999
- [Col48] R.H. COLE, *Underwater explosions*, Princeton University Press, Princeton, 1948
- [Col 61] R.J. COLLINS, P. KISLIUK, *The Control of Population in Pulse Ruby Optical Masers*, J. Appl. Phys., 33, 2009ff, 1962
- [Duc 70] F.A. DUCK, *Physical Properties of Tissue*, Academic Press, London, 1990
- [Dul 95] I.N. DULING, *Compact sources of ultrashort pulses*, Cambridge University Press, 1995
- [Fra 81] F. FRANKHAEUSER ET. AL., *Clinical studies on the efficiency of high power laser radiation upon some structures of the anterior segment of the eye*, Int. Ophthalmol. 3, (3), 129ff, 1981
- [Fen 97] Q. FENG, J.L. MALONEY, A.C. NEWELL, E.M. WRIGHT, K. COOK, P.K. KENNEDY, D.X. HAMMER, B.A. ROCKWELL, C.R. THOMSON, *Theory and simulation on the treshold water breakdown induced by focused ultrashort laser pulses*, IEEE, J. Quantum Electron., QE-33, 127-137, 1997

- [Fuj 85] J.G. FUJIMOTO, W.Z. LIN, E.P. IPPEN, C.A. PULIAFITO, R.F. STEINERT, *Time-resolved studies of Nd:YAG laser-induced breakdown*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 26, 1771-1777, 1985
- [Gae 00] A.L. GAETA *Catastrophic Collapse of Ultrashort Pulses*, Phys. Rev. Lett. 84, 3582ff., 2000
- [Gal 01] A. GALVANAUSKAS, G.C. CHO, A. HARIHARAN, M.E. FERMAN, D. HAR-TER, *Generation of high-energy femtosecond pulses in multimode-core Yb-fiber chirped-pulse amplification systems*, Opt. Lett., Vol.26, 12, 935-937, 2001
- [Gla 75] A.M. GLAUERT, *Fixation, Dehydration and Embedding of Biological Specimens*, North Holland, Elsevier, New York, 1975
- [Gme 25] L. GMELIN, *Handbuch der anorganischen Chemie*, Verlag Chemie, Berlin, 1925
- [Gre 87] H. GREEN, J. BOLL, J.A. PARRISH, I.E. KOICHEVAR, A.R. OSEROFF, *Cytotoxicity and mutagenicity, of low intensity, 248 nm and 193 nm excimer laser radiation in mammalian cells*, Canc. Res., 47, 410-413, 1987
- [Hal 73] G.M. HALE, M.R. QUERRY, *Optical Constants of water in the 200 nm to 200 μ m wavelength region*, Appl. Opt., 12, 555ff., 1973
- [Hel 61] R.W. HELLWARTH, *Advances in Quantum Electronics*, Columbia University Press, New York, 1961
- [Hop 93] T. HOPPELER, P. ROL, P. NIEDERER, B. GLOOR, *Intrastromal photoablation: corneal temperature, cellular damage and refractive outcome*, Proc. SPIE, 1877, 364-367, 1993
- [Hir 98] K. HIRAO, K. MIURA, *Writing waveguides and gratings in silica and related materials by a femtosecond laser.*, J. Non-Cryst. Solids, 239, 91ff., 1998
- [Hun 84] J. HUNTER, L. LEONARD, R. WILSON, G. SNIDER, J. DIXON, *Effects of low energy laser on wound healing in a porcine model*, Lasers Surg. Med., 3, 285-290, 1984

- [Juh 99] T. JUHASZ, F.H. LOESEL, R.M. KURTZ, C. HORVATH, J.F. BILLE, G. MOUROU, *Corneal Refractive Surgery with Femtosecond Lasers*, IEEE, J. sel. top. QE, Vol.5, 4, 1999
- [Kam 95] A. KAMPIK, *Optik und Refraktion*, Biermann Verlag, Zülpich, 1995
- [Kel 65] L.V. KELDYSH, *Ionization in the field of a strong electromagnetic field*, Sov. Phys. JETP, 20, 1307-14., 1965
- [Kel 76] J.F. KELLY, M.E. SNELL, *Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder*, J. Urol., 115, 150-151, 1976
- [Ker 98] O. KERMANI, H. LUBATSCHOWSKI UND N. MOMMSEN, *Erste klinische Erfahrungen mit der Er:YAG-Phakoablation*, Vortrag auf der DGII, Halle/Saale, 13/14.03.1998
- [Kna 71] R.T. KNAPP, J.W. DAILY, F.G. HAMMIT, *Cavitation*, McGrae-Hill, New York, 1971
- [Kno 79] H. KNOCHE, *Leitfaden der histologischen Technik*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1979
- [Kno 99] M.C. KNORZ, B. JENDRITZA, P. HUGGER, A. LIERMANN, *Komplikationen der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)*, Der Ophthalmologe, 96:503-508, 1999
- [Koe 92] W. KOECHNER, *Solid-State Laser Engineering*, Springer Verlag, 3. Auflage, Berlin, 1992
- [Koe 01] K. KÖNIG, I. RIEMANN, W. FIRTZSCHE, *Nanodissection of human chromosomes with near-infrared femtosecond laser pulses*, Optics Letters, 26, 11, 819-821, 2001
- [Kog 66] H. KOGELNIK UND T. LI, *Laser Beams and Resonators*, Proc. IEEE (54) 1312ff., 1966

- [Kur 98] R.M. KURTZ, C. HORVATH, H.H. LIU, R.R. KRUEGER, T. JUHASZ, *Lamellar Refractive Surgery with Scanned Intrastromal Picosecond and Femtosecond Laser Pulses in Animal Eyes.*, J. Ref. Surg. 14, 541ff., 1998
- [Kra 73] M.M. KRASNOV, *Laseropuncture of anterior chamber angle in glaucoma*, Am. J. Ophthalmol. 75, 674ff, 1973
- [LeB 93] C. LE BLANC, *Principes et réalisation d'une source laser térawatt femtoseconde basée sur le saphir dopé au titane*, Dissertation, L'ecole de Polytechnique, Paris, 1993
- [Lin 96] D. VON DER LINDE, H. SCHÜLER, *Breakdown Threshold and Plasma Formation in Femtosecond Laser-Solid Interaction*, J. Opt. Soc. Am. B, vol.15, 216-222., 1996
- [Liu 97] X. LIU, R.M. KURTZ, A. BRAUN, H.H. LIU, Z. SACKS, T. JUHASZ. *Intrastromal Corneal Surgery with Femtosecond Laser Pulses*, Conference on Lasers and Electrooptics, CLEO, Vol.11, OSA Technical Digest Series, 169ff., 1998
- [Loe 96] F. LOESEL, M. NIEMZ, J. BILLE, T. JUHASZ, *Laser-Induced Optical Breakdown on Hard and Soft Tissues and Its Dependence on the Pulse Duration: Experiment and Model*, IEEE, J.QE, Vol.32, No.10, 1996
- [Loe 94] F. LOSEL, BROCKHAUS, FISCHER, M. GÖTZ, J. NOACK, J. BILLE, *Comparison of tissue ablation by ultrashort laser pulses in the nano-, pico-, and femtosecond range*, Proc. SPIE, Vol. 2323, 227-233, 1994
- [Loh 98] S. LOHMANN, *Optoakustische Tomographie mit laserinduziertem Ultraschall in der medizinischen Diagnostik*, Dissertation, Universität Hannover, 1998
- [Lub 94] H. LUBATSCHOWSKI, *Untersuchungen zur Photoablation biologischer Gewebe*, Dissertation am Institut für angewandte Physik, Bonn 1994
- [Lun 87] T. LUNDESBERG, L. HODE, J. ZHOU, *A comparative study of the pain-relieving effect of laser treatment and acupuncture*, Acta. Physiol. Scand., 131, 161-162, 1987

- [Maa 99] G. MAATZ, *Grundlegende Untersuchungen zum Einsatz ultrakurzer Laserpulse für die intrastromale Hornhautchirurgie*, Diplomarbeit (unveröffentlicht), Universität Hannover, 1999
- [Mai 60] T.H. MAIMAN, *Stimulated Optical Radiation in Ruby*, Nature, 187, 493-94, 1960
- [Mar 75] J.H. MARBURGER, *Self-focusing: Theory*, Prog. Quantum Electron, 4, 35-110, 1975
- [Mes 68] E. MESTER, B. SZENDE, P. GÄRTNER, *Die Wirkung der Laserstrahlen auf den Haarwuchs der Maus*, Radiobiolog. Radiother., 9, 621-626, 1968
- [Mes 71] E. MESTER, T. SPIRY, B. SZENDE, J.G. TOTA, *Effect of laser rays on wound healing*, Am. J. Surg., 122, 522-535, 1971
- [Mey 49] G. MEYER-SCHWICKERATH, Verhandlungen der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 55, 256ff, 1949
- [Moc 65] H.W. MOCKER, R.J. COLLINS, *Mode Competition and Self-Locking Effects in a Q-Switched Ruby Laser*, Appl. Phys. Lett., 7, 270ff, 1965
- [Nib 93] E.T.J. NIBBERING, M.A. FRANCO, B.S. PRADE, G. GRILLON, C. LEBLANC, A. MYSYROWICZ, *Measurement of the nonlinear refractive index of transparent materials by spectral analysis after nonlinear propagation*, Opt. Comm., 119, 479-484, 1993
- [Nie 94] M. NIEMZ, *Schmerzfremie Zahnpräparation mit dem Nd:YLF-Pikosekunden*, Laser und Optoelektronik 26 (4), 1994
- [Nie 93] M.H. NIEMZ, T.P. HOPPELER, T. JUHASZ, J.F. BILLE, *Intrastromal ablations for refractive corneal surgery using picosecond infrared laser pulses*, Laser Light Ophthalmol., 5, 149-155, 1993
- [Nie 91] M.H. NIEMZ, KLANCNIK, J. BILLE, *Plasma-Mediated Ablation of Corneal Tissue at 1053 nm Using a Nd:YLF Oscillator/Regenerative Amplifier Laser*, Laser in Surgery and Medicine, 11, 426-31, 1991

- [Nis 98] NIST 98, *Massenspektrenbibliothek*, Axel Semrau GmbH & Co, Sprockhövel, Berlin, 1998
- [Noa 98] J. NOACK, *Optischer Durchbruch in Wasser mit Laserpulsen zwischen 100 ns und 100 fs*, Dissertation, Universität Lübeck, 1998
- [Noa 99] J. NOACK, A. VOGEL, *Laser-induced Plasma Formation in Water at Nanosecond to Femtosecond Time Scales: Calculation of Thresholds, Absorption Coefficients, and Energy Density*, IEEE, J. Quantum Electron., QE-35, 8, 1156-1167, 1999
- [Nol 99a] S. NOLTE, *Mikromaterialbearbeitung mit ultrakurzen Laserpulsen*, Dissertation am Laser Zentrum Hannover e.V., 1999
- [Nol 99b] S. NOLTE, B.N. CHICHKOV, H. WELLING, Y. SHANI, K. LIEBERMAN, H. TERKEL. *Nanostructuring with spatially localized femtosecond laser pulses*, Optics Letters, Vol.24, 13, 914-916, 1999
- [Noy 92] K. NOYORI, K. SHIMIZU, S. TROKEL, *Ophthalmic Laser Therapy*, Igaku-Shoin, New York, 1992
- [Pal 90] I.G. PALLIKARIS, M.E. PAPANAKI, E.Z. STATHI, O. FRENSCHOCK, A. GEORGIADIS, *Laser in situ keratomileusis*, Lasers Surg. Med., 10, 5, 463-468, 1990
- [Pau 01] P.M. PAUL, E.S. TOMA, P. BREGER, G. MULLOT, F. AUGÉ, P. BALCOU, H.G. MUELLER, P. AGOSTINI, *Observation of a Train of Attosecond Pulses from High Harmonic Generation*, Science, Vol.292, 1689-1692, 2001
- [Pet 99] H. PETERSEN, T. SEILER., *Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)*, Der Ophthalmologe, 96:240-247, 1999
- [Ray 77] L. RAYLEIGH, *Theory of sound*, MacMillan, London, 1877
- [Rip 00] T. RIPKEN, *Optimierung der Parameter für die intrastromale Hornhautchirurgie mittels ultrakurzer Laserpulse*, Diplomarbeit (unveröffentlicht), Universität Hannover, 2000

- [Rul 98] C. RULLIÉRE, *Femtosecond Laser Pulses*, Springer Verlag, Berlin, 1998
- [Rüb 99] R. RÜBECAMP, *Entwicklung einer Saugringeinheit in Verbindung mit einer abbildenden Optik zur Fixierung der zu bearbeitenden Augen in der Refraktiven Hornhautchirurgie*, Diplomarbeit (unveröffentlicht), Fachhochschule Wilehlmshaven, 1999
- [Sal 87] F. SALIN, P. GEORGES, G. ROGER, A. BRUN, *Single-shot measurement of 52-fs pulse*, Appl. Opt., 26, 4528ff., 1987
- [Sch 00] C. SCHAFFER, *Interaction of Femtosecond Laser Pulses with Transparent Materials*, Dissertation, Harvard University, 2000
- [Sch 42] H. SCHARDIN, *Die Schlierenverfahren und ihre Anwendungen*, in: Ergebnisse der exakten Naturwissenschaften, Band 20, 303ff., Springer Verlag, Berlin, 1942
- [Sch 87] R.F. SCHMIDT, G. THEWS, *Physiologie des Menschen*, Spinger Verlag, Berlin, 1987
- [Sch 91] R.W. SCHOENLEIN *Generation of blue-green 10 fs pulses using an excimer pumped dye amplifier*, Appl. Phys. Lett, 58, 801-803., 1991
- [Sei 00] T. SEILER, *Refraktive Chirurgie der Hornhaut*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
- [She 84] Y.R. SHEN, *Principles of Nonlinear Optics*, Wiley, New York, 1984
- [Sie 71] A.E. SIEGMANN, *An Introduction to Lasers and Masers*, McGraw-Hill, New York, 1971
- [Sie 86] A.E. SIEGMANN, *Lasers*, University Science Books, Mill Valley, 1986
- [Smi 77] W.L. SMITH, P. LIU, N. BLOEMBERGEN, *Superbroadening in H_2O and D_2O by self-focused picosecond pulses from YAlGG:Nd laser*, Phys. Rev. Lett., A 15, 2396-2403, 1977

- [Sol 98] K. SOLOKOWSKI-TINTEN, J. BIALKOWSKI, A. CAVALLERI, AND D. VON DER LINDE, *Transient States of Matter during Short Pulse Laser Ablation*, Phys. Rev. Lett., Vol.81, 1, 224-227, 1998
- [Ste 89] STERN, SCHOENLEIN, CARMEN, PULIAFITO, DOBI, BIRNGRUBER, FUJIMOTO *Corneal Ablation by Nanosecond, Picosecond, and Femtosecond Lasers at 532 nm and 625 nm*, Arch. Ophthalmolog., Vol. 107, 1989
- [Sto 95] D.J. STOLARSKI, J. HARDMAN, C.M. BRAMLETTE, G.D. NOOJIN, R.J. THOMAS, B.A. ROCKWELL, W.P. ROACH, *Integrated light spectroscopy of laser induced breakdown in various aqueous media*, Proc. SPIE 2391, 100-109, 1995
- [Str 85] D. STRICKLAND, G. MOUROU, *Compression of amplified chirped optical pulses*, Opt. Commun., 56, 219ff, 1985
- [Stru 88] D. STRUBE, D. HAINA, M. LANDTHALER, O. BRAUN-FALCO, W. WAI-DERLICH, *Störeffekte bei Tierversuchen zur Stimulation der Wundheilung mit Laserlicht*, Laser Med. Surg., 4, 15-20, 1988
- [Squ 98] J. SQUIER, M. MÜLLER, G.J. BRAKENHOF, K.R. WILSON, *Third harmonic generation microscopy*, Opt. Express, 3, 315-324, 1998
- [Sut 84] V.A. ŠUTILOV, *Physik des Ultraschalls*, Akademie-Verlag, Berlin, 1984
- [Thi 99] O. THIELE, *Diodengepumpte Ultrakurzpuls laser auf Faserbasis*, Diplomarbeit (unveröffentlicht), Universität Hannover, 1999
- [Tap 03] H. VON TAPPEINER, A. JESIONEK, *Therapeutische Versuche mit fluorescierenden Stoffen*, Med. Wochenschr., 50, 2042-2051, 1903
- [Tot 97] C.A. TOTH, D.G. NARAYAN, C.P. CAIN, G.D. NOOJIN, K.P. WINTER, B.A. ROCKWELL, W.P. ROACH, *Pathology of Macular Lesions from subnanosecond Pulses of visible Laser Energy*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol38, 11, 1997
- [Tsa 95] T.Y.F. TSANG, *Optical third-harmonic generation at interfaces*, Phys. Rev., A 52, 5, 4116-4125, 1995

- [Tzo 01] S. Tsortakis, L. Berge, A. Couairon, M. Franco, B. Prade, A. Mysyrowicz, *Breakup and Fusion of Self-Guided Femtosecond Light Pulses in Air*, Phys. Rev. Lett 86, 24, 5470-5473, 2001
- [Vog 01] A. VOGEL, J. NOACK, *Numerical simulations of Optical Breakdown for Cellular Surgery at Nanosecond to Femtosecond Time Scales*, Proc. SPIE, 4260 in Druck, 2001
- [Vog 00] A. VOGEL, *Optical Breakdown in Water and Ocular Media, and its Use for intraocular Photodisruption*, Habilitationsschrift, Universität Lübeck, 2000
- [Vog 98a] A. VOGEL, J. NOACK, K. NAHEN, D. THEISEN, R. BIRNGRUBER, D.X. HAMMER, G.D. NOOJIN, B.A. ROCKWELL, *Laser-induced breakdown in the eye at pulse durations from 80 ns to 100 fs*, Proc. SPIE, 3255, 34-47, 1998
- [Vog 98b] A. VOGEL, J. NOACK, K. NAHEN, D. THEISEN, S. BUSCH, U. PARLITZ, D.X. HAMMER, G.D. NOOJIN, B.A. ROCKWELL, R. BIRNGRUBER, *Energy balance of optical breakdown at nanosecond to femtosecond time scales*, Proc. SPIE, 3255, 34-43, 1998
- [Vog 96] A. VOGEL, S. BUSCH, U. PARLITZ, *Shock wave emission and cavitation bubble generation by picosecond and nanosecond optical breakdown in water*, J. Acoust. Soc. Am., 100, 1, 148-165, 1996
- [Vog 93] A. VOGEL, S. BUSCH, M. ASIYO-VOGEL, *Time-resolved measurements of shock-wave emission and cavitation-bubble generation in intraocular laser surgery with ps- and ns-pulses and related tissue effects*, Proc. SPIE, 1877, 312-323, 1993
- [Wac 99] J. WACHTLIN, K. LANGENBECK, S. SCHRÜNDER, E.P. ZHANG, F. HOFFMANN, *Woundhealing effects after LASIK in rabbit eyes*, Journal of Refractive Surgery, Vol.15, 451-458, 1999
- [Wil 76] F. WILLIAMS, S.P. VARMA, S. HILLENUS, *Liquid water as a lone-pair amorphous semiconductor*, J. Chem. Phys., 64, 4, 1549ff., 1976

-
- [Yam 01] K. YAMADA, W. WATANABE, T. TOMA, K. ITOH, *In situ observation of photoinduced refractive-index changes in filaments formed in glasses by femtosecond laser pulses*, Optics Letters, Vol.26, 1, 19-21, 2001
- [Zwe 64] H.C. ZWENG, M. FLOCKS, N.S. KAPANY, N. SILBERTRUST, N.A. PEPPERS, *Experimental laser photocoagulation*, Am. J. Ophthalmol., 58, 353-362, 1964

A. Anatomie der vorderen Augenkammer

Der optische Apparat des menschlichen Auges besteht im wesentlichen aus den einzelnen Elementen der vorderen Augenkammer. Dieser sog. dioptrische Apparat erzeugt auf der jeweiligen Netzhaut ein umgekehrtes, verkleinertes Bild [Sch 87].

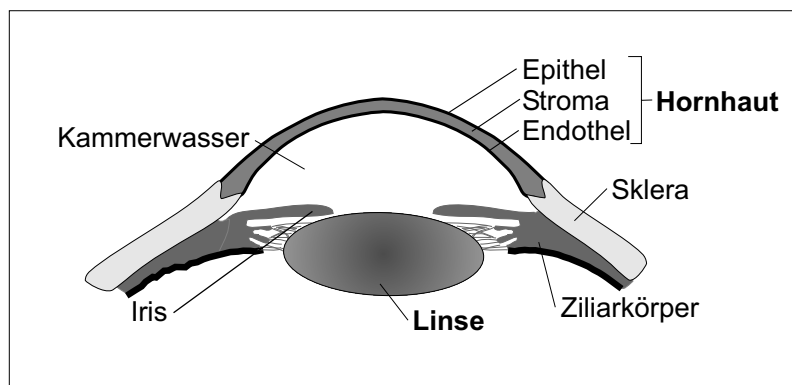


Abbildung A.1.: *Aufbau der vorderen Augenkammer.*

In Abbildung A.1 ist dieser vordere Teil dargestellt. Die äußerste Schicht des menschlichen Sehapparates bildet die Hornhaut oder Kornea, welche zu einem Großteil aus Bindegewebe in Form von geschichteten Kollagenlamellen besteht. Bedingt durch die Grenzfläche zur Luft stellt die gekrümmte Kornea mit einer Brechkraft von etwa 40 Dioptrien das am stärksten brechende Element des menschlichen Auges dar. Zwischen der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer und der hinteren Augenkammer befinden sich Iris und Linse.

Die Iris bewirkt durch ihre Blendenwirkung eine Anpassung des Auges an die jeweilige Helligkeit sowie eine begrenzte Akkomodation bzgl. Fern- oder Nahsicht, auch Konvergenzreaktion genannt [Sch 87]. Den wichtigsten Beitrag zur Nah- oder Fernakkomodation liefert jedoch die Linse, welche durch ihre Aufhängung im sog. Linsensack über Kräfte des Ziliarapparates in ihrer Krümmung variiert werden kann. Dabei verändert sich im wesentlichen die Krümmung der vorderen Linsenfläche.

Für einen refraktiv-chirurgischen Eingriff eignet sich daher die Kornea besonders durch ihren dominierenden Einfluss auf die Brechkraft des Seh-Apparates. Des Weiteren ist sie durch ihre exponierte Lage relativ problemlos zu erreichen beziehungsweise zu bearbeiten.

Der Aufbau der Hornhaut ist in mehrere Schichten untergliedert, deren Hauptbestandteil das korneale Stroma darstellt, siehe Abbildung A.2. Über dem hier eingezeichneten kornealen Stroma befindet sich im lebenden Gewebe der Tränenfilm, der die Sauerstoffversorgung und die Stoffwechselprozesse der Hornhaut sicherstellt. Das Korneaepithel des menschlichen Auges ist etwa $50\ \mu\text{m}$ dick. Bei Abtrag des kornealen Epithels regeneriert sich diese Schicht innerhalb von 3-7 Tagen.

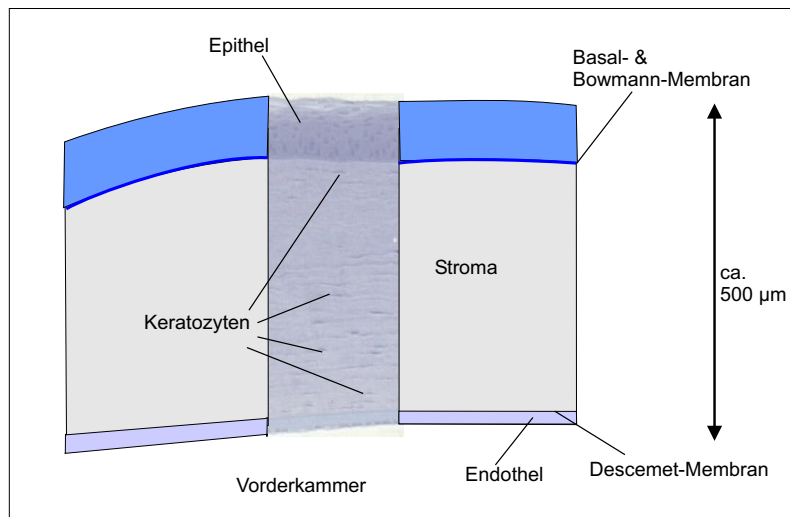


Abbildung A.2.: Aufbau und Zusammensetzung der Hornhaut. In der Mitte ist zur Veranschaulichung eine Histologie eines Kaninchenauges eingefügt.

Unter der Epithelschicht liegt die Basalmembran, welche den Abschluss der Epithelschicht bildet. Zwischen Übergang von Basalmembran und Stroma findet sich die Bowman-

Membran, deren Funktion bis heute ungeklärt ist [Sei 00]. Im Gegensatz zum Menschen und Primaten fehlt diese Schicht beispielsweise bei Kaninchen und Schweinen. Innerhalb des Stromas befinden sich geschichtete Kollagenlamellen, die mit einer Dicke von etwa 1-2 μm jeweils im 90°-Winkel zueinander liegen. Zusätzlich ist das Stroma von Keratozyten durchsetzt, welche im wesentlichen für Wundheilungsprozesse innerhalb des Stromas verantwortlich sind.

Den Abschluss der Kornea bilden Descemet-Membran und Endothelschicht. Letztere trägt durch ihre dehydrierende Wirkung ebenfalls entscheidend zum Stoffwechsel und zur Transparenz der Hornhaut bei. Einzelne Zellen des Endothels können sich nach einer Schädigung im Gegensatz zu Epithelzellen nicht regenerieren und stellen daher den empfindlichsten Teil der Kornea dar.

B. Histo-Pathologische Aufbereitung

Im Rahmen der durchgeführten Studien zur Bearbeitung von stromalem Gewebe wurde sowohl innerhalb der ex-vivo- als auch der in-vivo-Studien eine histo-pathologische Analyse der produzierten Schnitte vorgenommen. Diese Analysen wurden auf Basis von Licht- und Elektronenmikroskopie durchgeführt. Zur Verfügung standen dabei neben dem Lichtmikroskop ein Rasterelektronen-Mikroskop (REM) und ein Transmissionselektronen-Mikroskop (TEM). Während REM-Aufnahmen im wesentlichen die Oberflächenschnittqualität von geöffneten Flaps oder entnommenen Lentikeln wiedergeben, kann mittels der Lichtmikroskopie auf Basis von wenige μm -dünnen Gewebeschnitten sog. histologischen Schnitten eine detaillierte Analyse der Schnittqualität der auftretenden mechanischen und thermischen Nebeneffekte sowie der Wundheilungsreaktionen und deren Verlauf vorgenommen werden.

Um für die jeweiligen Studien den Zustand des Gewebes unmittelbar nach Probenentnahme beziehungsweise nach der Bearbeitung der ex-vivo-Augen analysieren zu können, wurden die Augenproben sofort in Fixierlösung eingelegt (3,5-% Glutaraldehyd oder 2-4% Paraformaldehyd). Durch diese Fixierlösung kommt es zu einer Denaturierung und Vernetzung der einzelnen Proteine im Gewebe. Neben der besseren Schneidfähigkeit des Gewebes wird so eine Veränderung und Zersetzung oder Verwesung des Gewebes verhindert [Kno 79]. Aufgrund eventueller Schrumpfungen sind die in der anschließenden lichtmikroskopischen Analyse gefundenen Abmessungen mit Vorsicht zu bewerten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, durch vorherige Vermessung der verwendeten Proben mittels Pachymetrie die entstehende Schrumpfung des Gewebes zu ermitteln. Es ergaben sich Schwankungen im Bereich von bis zu 15 %. Eine exakte Tendenz ließ

sich jedoch nicht feststellen.

Zur lichtmikroskopischen Analyse gestattet die Fixierung zusätzlich ein Einfärben der Probe. Durch Einfärben mit Hämatoxylin-Eosin (HE) nehmen Zellkerne eine blaue Färbung, Zellplasma, Interzellulärsubstanzen und insbesondere Kollagen verschiedene Rottöne an. Werden Azocamin und Anilinblau (kurz: AZAN) verwendet, erscheinen Zellbestandteile rot und kollagenes Bindegewebe blau. In beiden Färbungen sind koagulierte Proteine (Indiz für thermische Schädigungen) durch kräftige rote Färbung zu erkennen [Kno 79].

Im Folgenden wird das Fixiermittel ausgewaschen durch Einlegen in Alkohol-Lösungen mit aufsteigender Konzentration (50 %, 70 % und 96 %). Durch den Alkohol wird das im Gewebe noch enthaltene Wasser verdrängt und durch Paraffine ersetzt. Bei größeren Proben ist oft auch ein vorheriges Einfrieren der in Fixierlösung eingelegten Probe üblich. Bei einer Temperatur von etwa -25°C wird anschließend das Gewebe mittels des sogenannten Cryotoms geschnitten.

Seit einiger Zeit werden häufig auch harzartige Substanzen oder Kunststoffe, Methacrylate, zur Fixierung verwendet. Das zu fixierende Medium muss dazu ebenfalls entwässert und in Aceton- oder Ethanol-Lösungen eingebettet werden. Anschließend wird durch Polymerisation die schneidbare Gewebeprobe gewonnen.

Sobald die Gewebeprobe fixiert, eingebettet und gefärbt wurde, können anschließend durch sogenanntes Trimmen mittels eines Mikrotoms bis zu $1-4\ \mu\text{m}$ dünne histologische Schnitte der Gewebeprobe angefertigt werden [Gla 75]. Vor allem die Verwendung von Kunststoffen ermöglicht ein äußerst dünnes Schneiden mit Schnittdicken von etwa einem Mikrometer. Ein sehr dünner Gewebeschnitt erlaubt innerhalb der anschließenden lichtmikroskopischen Analyse sehr hohe Auflösungen.

C. Designstudie

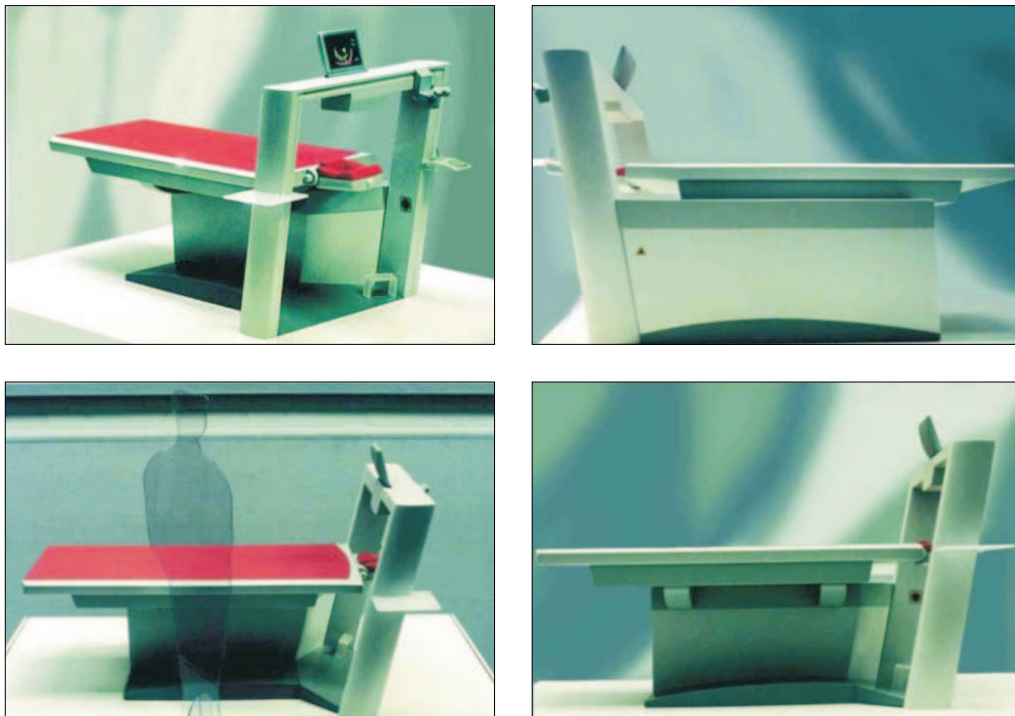


Abbildung C.1.: *Designstudie zum Aufbau eines klinischen fs-Laser für die refraktive Chirurgie. Entstanden in Zusammenarbeit mit der Fachhochschule für Industriedesign Hannover durch Fuhrmann und Quante.*

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Industriedesign der Fachhochschule für Kunst und Design Hannover wurden erste Entwürfe für ein klinisches fs-Lasersystem zur Behandlung von Fehlsichtigkeiten angefertigt.

Abbildung C.1 zeigt die Ansicht eines Modells eines in einen OP-Tisch integrierten La-

sersystems. Die Unterbringung des Lasersystems ist im Fuß der OP-Liege vorgesehen. Die Grundlage für die Abmessungen des Lasersystems stellte ein Prototyp der Firma IMRA(FCPA-2) dar. Es handelt sich um ein komplett faser-basiertes Lasersystem. Die kurzen Pulse werden anschließend über fixe Spiegelarme in den Träger über dem Patientenkopf geführt. Direkt über dem Kopf des Patienten ist die Scanner- und Fokussiereinheit untergebracht. Zur Beobachtung und folgenden Behandlung durch den Ophthalmochirurgen ist ein OP-Mikroskop mit CCD-Kamera in den Bügel integriert. Während der Laserbehandlung wird das Patientenauge über eine entsprechende Saugringeinheit fixiert. Nach Abschluß der Laserbehandlung wird der Patient samt Liege unter ein am Spiegelarm befindliches Mikroskop gefahren, über welches der Augenarzt nun die Extraktion des produzierten Lentikels vornehmen kann.

D. Lebenslauf und Bildungsweg

Persönliche Daten

Name: Alexander Heisterkamp
Geburtsdatum: 21. September 1972
Geburtsort: Münster, Nordrhein-Westfalen
Eltern: Dr.rer.nat. Ernst-Eugen Heisterkamp
Marianne Heisterkamp, geb. Ludwig
Familienstand: ledig

Ausbildung

Schulbildung: 07/1992 Abitur am Gymnasium Isernhagen
Zivildienst: 09/1992- 12/1993 Dienst beim Arbeiter Samariter Bund e.V.
08/1993 Prüfung zum Rettungssanitäter
Hochschulstudium: 1993-1998 Physikstudium, Universität Hannover
10/1997- 11/1998 Diplomarbeit am Institut für Quantenoptik
10/1998- 03/2002 Promotionsstudium Physik, Universität Hannover
Promotion: 10/1998- 05/2002 Laser Zentrum Hannover e.V.

Beruflicher Werdegang

1993-96 Nebentätigkeit und ehrenamtliche Tätigkeit beim Arbeiter Samariter Bund e.V.
seit 1995 ehrenamtlicher Jugendleiter und Fachübungsleiter (seit 1998) beim Deutschen Alpenverein e.V.
1995-97 Hilfwissenschaftler am Institut für Quantenoptik der Universität Hannover
1997-98 Hilfwissenschaftler am Laser Zentrum Hannover e.V.
seit 1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Laser Zentrum Hannover e.V.
1999-2001 Lehrtätigkeit an der Fachhochschule für Wirtschaftswissenschaften Wolfsburg Wolfenbüttel

E. Liste der Publikationen

A. HEISTERKAMP, T. MAMOM, H. LUBATSCHOWSKI, W. DROMMER, O. KERMANI, H. WELLING, W. ERTMER, *Application of ultrashort laser pulses in living animals*, Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalm., zur Veröffentlichung eingereicht, 2002

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, T. MAMOM, W. DROMMER, H. WELLING, W. ERTMER, H. LUBATSCHOWSKI, *Nonlinear Side-Effects of fs-Pulses Inside Corneal Tissue During Photodisruption* Appl. Phys. B, 74, 1-7, 2002

A. HEISTERKAMP, T. MAMOM, W. DROMMER, H. LUBATSCHOWSKI, H. WELLING, W. ERTMER, *Intrastromal refractive surgery with ultrashort laser pulses in living animals*, Proc. SPIE, Vol. 4611, Ophthalmic Technologies XIII, in Druck, 2002

H. LUBATSCHOWSKI, A. HEISTERKAMP, T. BAUER, W. MÜLLER, W. ERTMER, *Medical applications of fs-laser pulses*, Proc. SPIE, Vol. 4633, Commercial Applications of Ultrashort Laser Pulses, in Druck, 2002

A. HEISTERKAMP, G. MAATZ, U. HETZEL, W. DROMMER, H. LUBATSCHOWSKI, H. WELLING, W. ERTMER, *Optimierung der Laserparameter für die intrastromale Schnitführung mittels ultrakurzer Laserpulse*, Ophthalmologie 98, 623-628, 2001

A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, H. LUBATSCHOWSKI, E. DROMMER, E. LÜTKEFELS, T. MAMOM, H. WELLING, W. ERTMER, *Nonlinear side effects inside corneal tissue after fs-photodisruption*, Proc. SPIE, Vol. 4433, 55-61, 2001

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

Ein Teil der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurde aus Prioritätsgründen bereits veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht.

- T. MAMOM, H. WELLING, W. ERTMER, *Optimization of the parameter for intrastromal refractive surgery with ultrashort laser pulses*, Proc. SPIE, Vol. 4245, 246-255, 2001
- H. LUBATSCHOWSKI, A. HEISTERKAMP, W. DROMMER, O. KERMANI, H. WELLING, W. ERTMER, *Application of ultrashort laser pulses for refractive surgery of the eye*, LaserOpto, 33, (6), 40-46, 2001
- A. HEISTERKAMP, T. RIPKEN, E. LÜTKEFELS, W. DROMMER, H. LUBATSCHOWSKI, H. WELLING, W. ERTMER, *Intrastromal cutting effects in rabbit cornea using femtosecond laser pulses*, Proc. SPIE, Vol. 4161, 52-60, 2000
- A. HEISTERKAMP, G. MAATZ, T. RIPKEN, E. LÜTKEFELS, W. DROMMER, H. LUBATSCHOWSKI, H. WELLING, W. ERTMER, *Intrastromal refractive surgery by ultrashort laser pulses: side effects and mechanisms*, Proc. SPIE, Vol. 3908, 146-156, 2000
- H. LUBATSCHOWSKI, G. MAATZ, A. HEISTERKAMP, U. HETZEL, W. DROMMER, H. WELLING, W. ERTMER, *Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery*, Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalm. 238, 33-39, 2000
- G. MAATZ, A. HEISTERKAMP, H. LUBATSCHOWSKI, S. BARCIKOWSKI, C. FALLNICH, H. WELLING, W. ERTMER, *Chemical and physical side effects at applications of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery*, J. Opt. A 2, 59-64, 2000
- G. MAATZ, A. HEISTERKAMP, H. LUBATSCHOWSKI, H. WELLING, W. ERTMER, *Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery*, in: European Optical Society Topical Meetings Digest Series: Vol. 23, 84-85, 1999
- H. LUBATSCHOWSKI, G. MAATZ, A. HEISTERKAMP, H. WELLING, W. ERTMER, *Intrastromal refractive surgery by fs laser pulses*, in: Biomedical Optics: New Concepts in Therapeutic Laser Applications, OSA Technical Digest, 5-7, 1999
- C. ZIOLEK, H. LUBATSCHOWSKI, A. HÖGELE, A. HEISTERKAMP, H. WELLING, W. ERTMER, *High repetition rate 2.70 and 2.79 μm CrEr:YSGG-Lasers*, Proc. CLEO, CWM4, 298-299, 1998
- H. LUBATSCHOWSKI, C. ZIOLEK, A. HEISTERKAMP, H. WELLING, U. HETZEL, W. DROMMER, O. KERMANI, W. ERTMER, *Refractive corneal surgery with a Q-switched Er:YAG laser*, Proc. CLEO/Europe, CTui100, 1998

Danke

Die vorliegende Arbeit wäre so nicht zu Stande gekommen und hätte mir bei weitem nicht so viel Spaß gemacht, wenn die folgenden Menschen nicht gewesen wären. Vielen Dank für die Unterstützung und die schöne Zeit.

Herrn Prof. Dr. W. Ertmer gilt mein besonderer Dank für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit. Seine Betreuung und Förderung, insbesondere seine Kreativität und Neugier, haben mich nachhaltig beeindruckt und motiviert.

Herrn Prof. Dr. M. Oestreich danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. em. Dr. H. Welling sei für seine Unterstützung in jeder Hinsicht sowie für die Möglichkeit gedankt, diese Arbeit am Laser Zentrum Hannover e.V. durchführen zu können.

Herr Prof. Dr. R. Steffen erlaubte mir, über den Tellerrand meiner physikalischen Ausbildung zu blicken und weitreichende Einblicke in die Welt der Wirtschaft zu erhalten, vielen Dank dafür.

Ein besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. H. Lubatschowski, durch dessen fortwährende Unterstützung und Anregungen er einen entscheidenden Anteil am Gelingen dieser Arbeit hat. Seine offene und unkomplizierte Art schaffen eine wirklich einzigartige Arbeitsatmosphäre.

Ebenfalls entscheidene Beiträge zu dieser Arbeit habe ich Gero Maatz, Milan Poudel, Tammo Ripken, Reinhard Rübecamp und Matthias Rudolf zu verdanken, die sie im Rahmen von Diplomarbeit bzw. Examensarbeit geleistet haben. Ihre Ideen und Vorschläge habe ich immer sehr geschätzt, auch wenn sie manchmal aufgrund meines mangelnden *Multi-Tasking* einige Zeit brauchten, um zu mir durchzudringen.

Den übrigen (ehemaligen) Mitgliedern der Arbeitsgruppe Lasermedizin danke ich für diverse Kinoabende, Burgeressen, Kröckelabende, Rundflüge, Fußballturniere, Dänemarkfahrten, Armdrück-Kontests, Atlantik-Törns, Ski-Freizeiten usw.. -und einfach für die tägliche Atmosphäre und Diskussionen. Danke: Sebastian Bartel, Ingo Bruder, Holger Ernst, Birte Jansen, Christoph Lee, Stefan Lohmann, Wiebke Müller, Uwe Oberheide, Yuri Sinelnik, Christian Werelius, Fabian Will, Carsten Ziolek.

Des Weiteren sei Herrn Dr. C. Fallnich stellvertretend für die Mitarbeiter der Abteilung Entwicklung gedankt. Sein Fachwissen und seine kritischen Fragen habe ich schätzen gelernt. Auch der Gruppe UKP sei gedankt für die Zusammenarbeit, insbesondere meinen Labornachbarn Thorsten Bauer, Andre Egbert, Günter Kamlage, Frank Korte und Thilo Wagner. Auch ihre Geduld im Bezug auf *Leihgaben* an die Gruppe MED soll hier nicht unerwähnt bleiben.

Ein weitere Dank gilt Stefan Barcikowski, ohne dessen Hilfe die vorgestellten chemischen Analysen nicht möglich gewesen wären und an Peter Adel, durch dessen Arbeit mein Laseraufbau sich erheblich kompakter und stabiler gestalten ließ.

Die vorgestellten Tierversuche und aufwendigen histo-pathologischen Analysen wären ohne Thanongsak Mamom so nicht möglich gewesen. Die Zusammenarbeit mit TUI war nicht nur äußerst fruchtbar, sondern hat mir auch viel Spaß gemacht. An dieser Stelle sei auch Herrn Prof. Dr. W. Drommer ausdrücklich für die gute Zusammenarbeit im Bereich der Tierstudien und der pathologischen Analysen gedankt. Für die Anfertigung der histologischen Proben und REM-Aufnahmen auch noch einmal vielen Dank an Frau Franke und Frau Roon.

Darüberhinaus möchte ich den übrigen Mitgliedern des Instituts für Quantenoptik für die schöne Zeit danken. Erwähnt seien hier insbesondere: Jan Arlt, Gerhard Birkel, Christian Jentsch, Jochen Keupp, Ernst Rasel und Martin Zinner.

Rudi Gaul habe ich nicht nur Hilfe in der Lösung allerlei alltäglicher Probleme zu danken, durch meine Verpflichtung als Hiwi habe ich ihm meine ersten Einblicke in den Alltag des Instituts zu verdanken, die mich letztendlich zum Eintritt in selbiges veranlassten.

Vielen Dank auch an die Sekretariate des Instituts für Quantenoptik und des Laser Zentrums Hannover. Insbesondere an Frau Back, Frau Faber, Frau Griese, Frau Krämer, Frau Stieper und Frau Wasse.

Ferner möchte den Werkstätten des IQ's und des LZH's, vertreten durch Herrn Heidekrüger und Herrn Kujawa, ganz herzlich für die schnelle und präzise Fertigung diverser Bauteile danken.

Im Bezug auf eine spätere klinische Anwendung konnte ich viel von Dr. O. Kermani vom Laserforum Köln e.V. lernen. Vielen Dank auch an Dr. A. Neubauer für die Zusammen-

arbeit.

Vielen Dank auch an die Jungs vom Schlachthof Gleidingen für die stetige Versorgung mit ausreichenden Mengen an Probenmaterial.

Neben den zahlreichen Kollegen und Projektpartner haben auch eine Vielzahl anderer Personen einen entscheidenden Anteil an der Arbeit -und sei es durch abendliche Ablenkung vom Physik-Alltag..., Danke- Marc, Günni, Guido, Kemmi, Pat, Sigggi und Rouven! Vor allem Marc habe ich viel nicht nur in Bezug auf eine fundierte ökonomische Bildung zu verdanken, thanx.

Danke auch an meine übrigen Komilitonen, die oben noch nicht erwähnt wurden, Filip, Milo und Ronald.

Ich bin wirklich glücklich, meinen Bruder und meine Mutter zu haben. Mark's Hilfe in Computer-Fragen, die ich jederzeit in Anspruch nehmen konnte, hat viel zu dieser Arbeit beigetragen. Meiner Mutter danke ich für die rückhaltlose Unterstützung in all den Jahren.

Dir, Julia, danke ich für Deine Hilfe und Dein Verständnis, insbesondere während der heißen Phase meines Zusammenschreibens.

