

Josef Bille



# Josef Bille

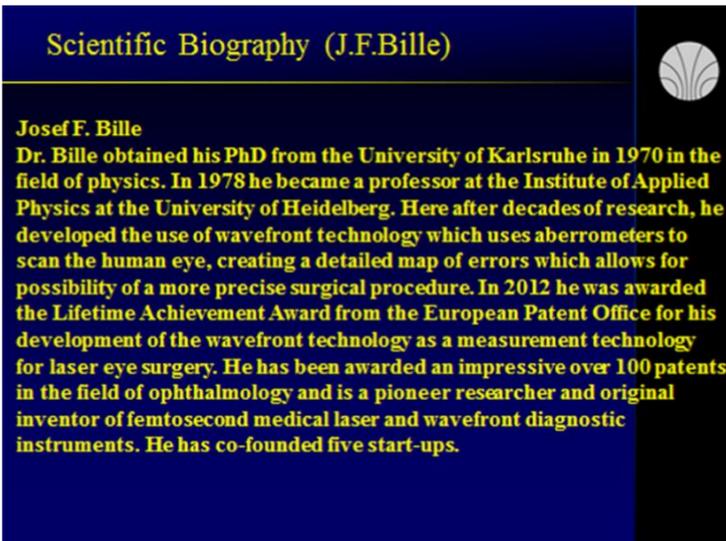
Josef Bille wurde 1944 in Neuenkirchen (Westfalen) geboren. Nach dem Schulbesuch in Recklinghausen studierte er Physik in Karlsruhe. Nach seiner Promotion 1970 mit einer Arbeit zur Exzitonendiffusion in Halbleiterlasern forschte er zunächst weiter in Karlsruhe, wo er 1973 auch habilitiert wurde. Von 1974 bis 1978 beschäftigte er sich als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Hoechst AG in Frankfurt/M mit Regelungsmechanismen, bevor er 1978 einem Ruf auf den Lehrstuhl für Angewandte Physik an der Universität Heidelberg folgte, wo er bis zu seiner Emeritierung im Jahre 2007 tätig war. Neben seiner Professur in Heidelberg richtete er an der Medizinischen Fakultät der Universität Mannheim, an der er kooptiert war, einen Masterstudiengang "Medical Physics and Biomedical Engineering" ein. Von 1986 bis 1991 war er gleichzeitig Gastprofessor an der University of California in San Diego. In Heidelberg arbeitete Bille – aufbauend auf seinen Erfahrungen in der Lasertechnik und mit Regelsystemen – insbesondere an Verfahren der adaptiven Optik, weitere Forschungsschwerpunkte sind in Abb. 5 zusammengefasst. Durch Billes Einführung der Wellenfrontmethoden und der adaptiven Optik in die Augenheilkunde entstand die LASIK-Therapie, der heute viele Millionen von Menschen ein wesentlich verbessertes Sehvermögen verdanken. Zur Anwendung seiner zahlreichen Patente auf diesem Gebiet gründete Bille in Deutschland und in den USA mehrere sehr erfolgreiche Start-Up-Unternehmen. Für sein Lebenswerk wurde Josef Bille 2012 vom European Patent Office mit dem Europäischen Erfinderprijs ausgezeichnet.



*Josef Bille*

## Biomedizinische Optik

Bei diesem Vortrag wurden alle wichtigen Informationen auf Folien präsentiert. In dieser schriftlichen Fassung werden daher die wichtigsten dieser Folien wiedergegeben und jeweils mit Erläuterungen ergänzt.

A slide with a dark blue background and a black sidebar on the right. The title "Scientific Biography (J.F.Bille)" is in yellow text at the top left. The sidebar contains a white circular logo with a stylized globe. The main text is in yellow and describes Dr. Bille's career and achievements.

**Scientific Biography (J.F.Bille)**

**Josef F. Bille**  
**Dr. Bille obtained his PhD from the University of Karlsruhe in 1970 in the field of physics. In 1978 he became a professor at the Institute of Applied Physics at the University of Heidelberg. Here after decades of research, he developed the use of wavefront technology which uses aberrometers to scan the human eye, creating a detailed map of errors which allows for possibility of a more precise surgical procedure. In 2012 he was awarded the Lifetime Achievement Award from the European Patent Office for his development of the wavefront technology as a measurement technology for laser eye surgery. He has been awarded an impressive over 100 patents in the field of ophthalmology and is a pioneer researcher and original inventor of femtosecond medical laser and wavefront diagnostic instruments. He has co-founded five start-ups.**

**Abb. 1.** Wissenschaftlicher Lebenslauf (Zusammenfassung).

In Abb. 1 ist eine Zusammenfassung meines wissenschaftlichen Lebenslaufs wiedergegeben, die im Rahmen der Verleihung des Lifetime Achievement Award 2012 des European Patent Office erstellt wurde.

Tatsächlich habe ich viele Patente in den vergangenen vierzig Jahren machen können. Dafür war eine wesentliche Voraussetzung, dass ich während dieser Zeit einige Startups, drei in Heidelberg, zwei in den USA, – in der Regel mit ehemaligen Studenten – gestartet habe. Dadurch konnten wir Entwicklungen umsetzen, deren Grundlagen wir im Labor erarbeitet haben. Zum Zeitpunkt der Verleihung des Erfinderpreises im Jahre 2012 waren genau neunundachtzig internationale Patente erteilt. Damals gab es nur eine Firma in der Welt, nämlich die Firma Topcon in Japan, die ein Patent mehr hatte als ich persönlich, auf dem Gebiet der Laser-Ophthalmologie!

### Frühe Arbeiten zu Halbleiterlasern

Der Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) hat mein wissenschaftliches Leben bestimmt.

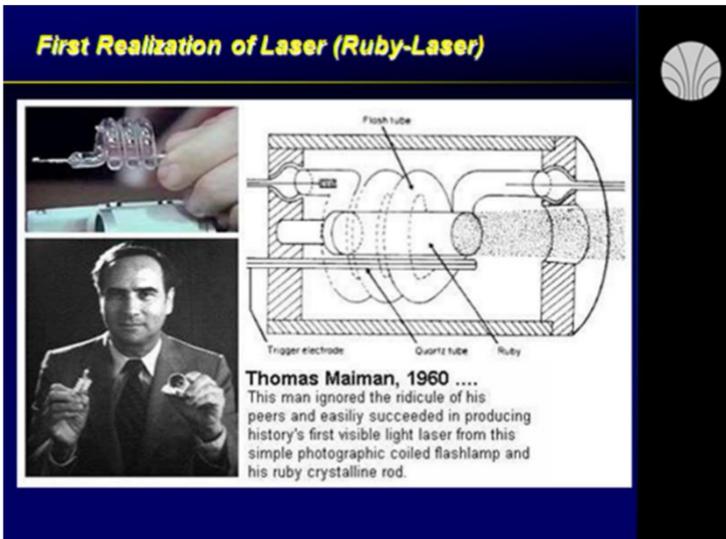


Abb. 2. Erste Realisierung eines Lasers (Rubin-Laser)).

In Abb. 2 ist der erste Laser wiedergegeben, der im Jahre 1960 von Theodore Maiman entwickelt wurde. Es war der Rubin-Laser, der aus einer fotografischen, wendelförmigen Blitzlampe und einem Rubinstab, der an den Enden verspiegelt war, aufgebaut war.

**Wissenschaftliche Biographie (I) (J.F.Bille)**



1962: Laser-Experimente/Schüler (HeNe-Laser)

1964: Beginn Physikstudium TH Karlsruhe (KIT)

1966: Diplom/Doktorarbeit IAP, TH Karlsruhe

1970: Promotion TH Karlsruhe, Dissertation:  
 „Multimodeoscillation and Exciton Diffusion in  
 CdS/CdSe -Semiconductor Lasers“(phys.stat.sol.\*69)

1973: Habilitation TH Karlsruhe, Habilitationsschrift:  
 „Properties of Highly Excited Semiconductors  
 (Experimental Aspects)“ (Festkörperprobleme XIII, 1973)

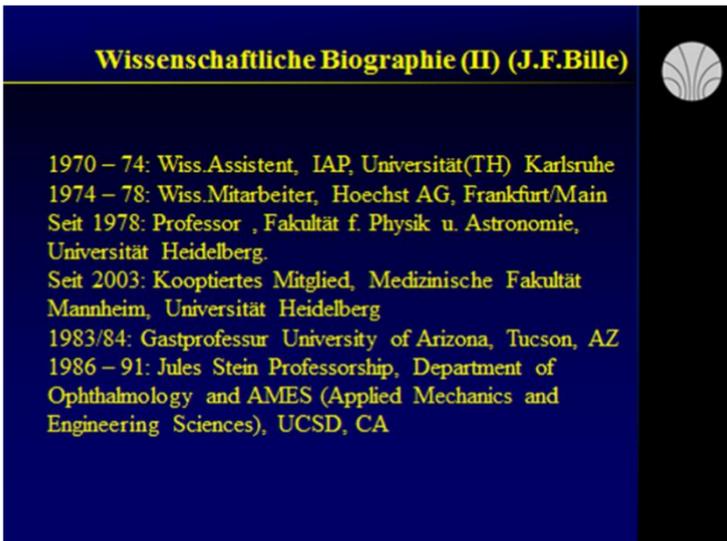
**Abb. 3.** Wissenschaftliche Biographie (I).

Ich hatte dann die Chance, Anfang der 60er Jahren in Karlsruhe selbst einen Rubinlaser zu bauen (siehe Abb. 3). Mit diesem Laser habe ich dann im Selbstbau später experimentiert. Tatsächlich war die Erfindung des Lasers ein Weckruf für mich. Als der Laser im Jahr 1960 entdeckt wurde, war ich noch Schüler; im Jahr 1962 habe ich angefangen, mit dem Helium-Neon Laser (HeNe Laser) in der gymnasialen Physiksammlung zu experimentieren. Der HeNe-Laser wurde 1962 von Ali Javan bei den Bell-Labs erfunden. Ich habe Ali Javan später bei Laser-Konferenzen oft getroffen. Sehr frühzeitig hatte die Firma Spindler&Hoyer, Göttingen, einen kleinen Labor-Laser für die Schulen gebaut. Da mein Vater

Physiklehrer war, konnte ich jeden Nachmittag in die Schule gehen und mit diesem neuartigen Laser und optischen Bauelementen experimentieren. Im letzten Teil meines Beitrags werde ich auf Grundlagenexperimente zur nach-operativen Feinjustierung von intraokulären Linsen (IOLs) nach Kataraktoperation eingehen, wobei auch heute noch die Beugungsbildgenerierung an optischen Gittern eine unserer besten Methoden ist, um Brechungsindex-Änderungen zu bestimmen; d.h. nach knapp 60 Jahren bin ich immer noch dem HeNe-Laser und den optischen Gittern verbunden geblieben.

In meiner Diplomarbeit am Institut für Angewandte Physik der Universität (TH) Karlsruhe habe ich neuartige Halbleiterlaser auf der Basis von CdS und CdSe Einkristallen, sowie CdS/Se Mischkristallen entwickelt. Prof. Ruppel, mein späterer Doktorvater, hatte mir schon direkt nach dem Vordiplom die Möglichkeit zu wissenschaftlich-experimenteller Arbeit gegeben. Aus der Diplomarbeit wurde zugleich eine Doktorarbeit, die in phys.stat.sol. im Jahre 1969 veröffentlicht wurde. Experimentell war diese Zeit die fruchtbarste Zeit in meinem Forscherleben, da ich vielfältige Ansätze selbst untersuchen durfte: Ich habe die Laser im Labor-masstab selbst gebaut, die Kristalle gezogen aus der Gasphase, die Kristalle entlang der Kristallflächen geschnitten, wodurch die Laser-Cavities gebildet wurden, eine 50 kV Elektronenkanone, wie sie früher in den Projektionsbeamern eingesetzt war, installiert, auf das Austrittsfenster der Elektronenkanone den Laser-Kristall aufgeklebt, und so seitlich mit dem Elektronenstrahl den Kristall zur Laseremission angeregt. Tatsächlich konnte ich erstmalig in der Welt Laseremission in solchen Kristallen erzielen und bezüglich des Laserprozesses untersuchen. Aus dem Modenverhalten der Laser ("Homogene Linienverbreiterung") konnte ich auf die Parameter der Exzitonendiffusion zurückschliessen. In den kommenden Jahren, 1970–1973, habe ich eine Forschungsgruppe aufgebaut, die sich mit den Themen Halbleiterlaser und Halbleiteroptik bei hoher Anregung befasste. 1973 konnte ich mit einer Arbeit über "Properties of highly excited semiconductors" habilitieren. Bei

dieser Arbeit, die in Festkörperproblemen XIII, 1973, erschienen ist, habe ich auch unsere Experimente mit Biexzitonen beschrieben. Wir hatten damals vermutet, dass Biexzitonen eine Bose-Einstein-Kondensation durchführen können. In späteren Jahren wurden entsprechende Ergebnisse gefunden, die Bose-Einstein Kondensationen an Gasen und Molekülen, und auch an Biexzitonen in direkten Halbleitern, wie z.B. CdSe, bewiesen haben. Damals, 1973, hat es niemand für möglich gehalten.



**Wissenschaftliche Biographie (II) (J.F.Bille)**

1970 – 74: Wiss.Assistent, IAP, Universität(TH) Karlsruhe  
 1974 – 78: Wiss.Mitarbeiter, Hoechst AG, Frankfurt/Main  
 Seit 1978: Professor, Fakultät f. Physik u. Astronomie, Universität Heidelberg.  
 Seit 2003: Kooptiertes Mitglied, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg  
 1983/84: Gastprofessur University of Arizona, Tucson, AZ  
 1986 – 91: Jules Stein Professorship, Department of Ophthalmology and AMES (Applied Mechanics and Engineering Sciences), UCSD, CA

**Abb. 4.** Wissenschaftliche Biographie (II).

In Abb. 4 ist die weitere wissenschaftliche Entwicklung zusammengefasst. Von 1970 bis 1974 war ich Assistent in der Angewandten Physik an der Universität (TH) Karlsruhe, heute zu KIT (Karlsruher Institut für Technologie) umbenannt. Dann war ich vier Jahre bei der Hoechst AG in Frankfurt in der Regel-Systemtechnik tätig, habe komplexe Regelungs-Mechanismen entwickelt, auch Prozessrechner und Anlagenautomatisierung, und dann bin ich in die

Physik zurückgegangen, und bin seit 1978 auf den Lehrstuhl für Angewandte Physik an der Universität Heidelberg berufen worden. Seit 2003 bin ich kooptiertes Mitglied in der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, wo ich den Master-Studiengang "Medical Physics and Biomedical Engineering", zusammen mit der Klinik für Strahlenonkologie (Direktor: Prof. Dr. Frederik Wenz) aufgebaut habe. In dieser Zeit habe ich längere Forschungsaufenthalte in den USA durchgeführt. 1983/1984 hatte ich eine Gastprofessur am Optical Science Center der University of Arizona, in Tucson. Von 1986 bis 1991 hatte ich eine Stiftungsprofessur bei UCSD, San Diego, CA, parallel zu meiner Tätigkeit in Heidelberg. Ich war jeweils ein halbes Jahr in den USA im Rahmen einer Jules Stein-Professorship an der Universität von Kalifornien (UCSD, Ophthalmology/AMES (Applied Mechanics and Engineering Sciences)) und in der anderen Zeit in Heidelberg tätig.

### **Adaptive Optik und ihre Anwendung in der Augenheilkunde**

So habe ich im Laufe von 50 Jahren viele Forschungsgebiete bearbeitet (siehe Abb. 5). Die ersten sieben Jahre meines wissenschaftlichen Lebens habe ich den Halbleiterlasern gewidmet. Dabei habe ich auch damit begonnen, Ultrakurzpulslaser zu entwickeln, die wir damals zur Spektroskopie an Halbleitern eingesetzt haben, um Halbleiteroptik mit – damals – Picosekunden-Lasern zu untersuchen. Seit meiner Berufung nach Heidelberg, habe ich meine Erfahrungen in der Optik und Lasertechnik aus meiner Karlsruher Zeit und die Kenntnisse auf dem Gebiet der Regelsystemtechnik aus meiner Frankfurter Zeit bei der Hoechst AG zusammengebracht und so das Forschungsgebiet der adaptiven Optik mitbegründet. Dabei geht es um die Anwendung geschlossener Regelsysteme, um die optische Abbildung zu optimieren, woraus die Wellenfronttechnologie entstanden ist, insbesondere deren Anwendung in der Augenheilkunde. Gleichzeitig habe ich die Laserscanning-Ophthalmoskopie entwickelt, hier in Heidelberg ab 1978.



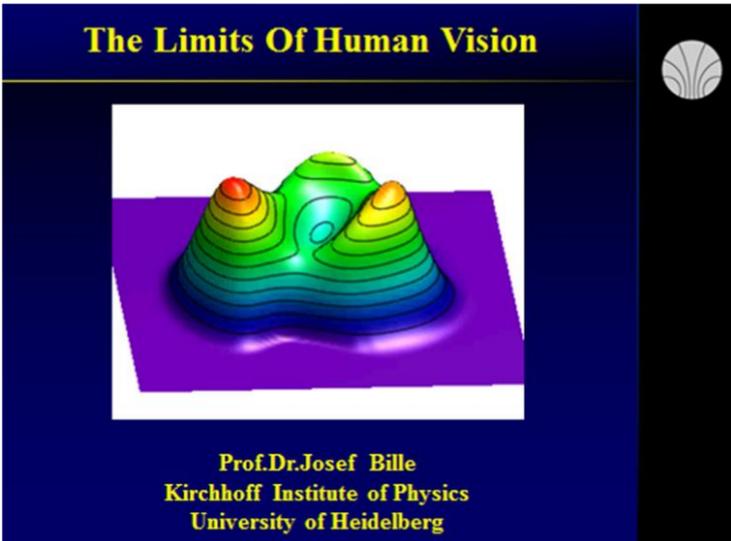
**Wissenschaftliche Biographie (III) (J.F.Bille)**

**Forschungsschwerpunkte:**

- **HalbleiterLaser, Ultrakurzpulslaser**
- **Adaptive Optik, Wellenfronttechnologie**
- **Laser-Scanning Ophthalmoskopie**
- **Femtosekundenlaser in der Diagnostik  
und Therapie (Augenheilkunde, Neuro-  
chirurgie, Orthopädie, Zahnheilkunde)**

**Abb. 5.** Wissenschaftliche Biographie (III).

Diese Entwicklungen haben mich sehr eng mit Hermann von Helmholtz verknüpft. Hermann von Helmholtz hat das erste Ophthalmoskop im Jahre 1851 beschrieben und während seiner Heidelberger Zeit als Professor für Physiologie der Universität Heidelberg (1858–1878) zur Untersuchung des menschlichen visuellen Systems eingesetzt. Ausserdem habe ich mich mit der Entwicklung von Femtosekundenlasern befasst. Auf Grundlage dieser Entwicklungen konnte ich neue Verfahren in der medizinischen Diagnostik und Therapie initiieren, hauptsächlich in der Augenheilkunde, aber auch in der Neurochirurgie, in Zusammenarbeit mit der Stereotaktischen Neurochirurgie der Universität Köln, und der Orthopädie, in Zusammenarbeit mit der Orthopädischen Klinik, Schlierbach, und der Zahnheilkunde. Dabei haben wir u.a. mit der Zahnklinik der Universität Heidelberg einen "schmerzlosen" Bohrer mit Femtosekundenlaser entwickelt, der allerdings nie zur Serienreife gekommen ist.



**Abb. 6.** Die Grenzen des Menschlichen Sehens.

Den Schwerpunkt meiner Arbeiten in den letzten 40 Jahren kann man unter dem Motto "The Limits of Human Vision", beschreiben, ein Thema, das mich noch heute beschäftigt (siehe Abb. 6). Vor fünf Jahren war die 100-Jahrfeier der Optical Society of America (OSA) in Tucson; dort habe ich einen eingeladenen Vortrag über dieses Thema gehalten. Seit hundert Jahren befassen sich die Physiker mit der visuellen Optik ("Visual Optics"). In Abb. 6 ist die Wellenfront eines menschlichen Auges in pseudo-dreidimensionaler Abbildung in Form eines Höhengichtlinienbild dargestellt. Von einer Höhengichtlinie zur nächsten ändert sich die Wellenfront um  $\lambda/10$ . Die dargestellte Wellenfront ist unterschiedlich gegenüber einer ebenen Wellenfront; dabei handelt es sich um typische Effekte, die in ähnlicher Form in nahezu jedem menschlichen Auge auftreten. In Abb. 6 sind die höheren Ordnungen der Aberrationen in Farbcodierung dargestellt, jenseits von Defokus und Astigmatismus. Die elementaren Aberrationen

zweiter Ordnung, Defokus und Astigmatismus, die z.B. mit Brillengläsern korrigiert werden können, sind von der Wellenfront abgezogen; die übrigen Aberrationen höherer Ordnung sind in Farbe kodiert. Man erkennt etwa zehn Ringe, das ist eine Wellenlänge, entsprechend ein halbes Mikrometer Wellenfrontamplitude. Ein halbes Mikrometer erscheint wenig; höhere Aberrationen dieser Größenordnung haben aber extreme Auswirkungen auf das Kontrastsehen. Es macht einen Faktor zehn im Kontrastsehen aus, wenn Wellenfrontaberrationen dieser Größenordnung vorliegen, und nicht kompensiert werden.

Typisch ist auch die Dreizähligkeit der höheren Aberrationen des menschlichen Auges. Die dreizählige Symmetrie hängt mit der Aufhängung unserer menschlichen Linse zusammen. Die menschliche Linse ist an drei Fäden, sogenannten Zonula-Fasern, im Vorderabschnitt des Auges aufgehängt; an den Aufhängungsstellen wird die Linse etwas verspannt und darum ändert sich die Wellenfront entsprechend. Der optische Weg ändert sich an diesen drei Stellen. Die Messung der Wellenfront im menschlichen Auge In-Vivo zu bewerkstelligen, um eine höchstauflösende Darstellung für die Augendiagnostik zu gewinnen und die Wellenfront lasertechnisch zu kompensieren, d.h. "Optisch Perfektes Sehen", wie wir das nennen, zu erzeugen, war der wesentliche Inhalt meiner Forschungen in den letzten 40 Jahren.

In Abb. 7 ist das Prinzip der adaptiv-optischen Messtechnik ("Principle of adaptive optics") veranschaulicht. In der adaptiven Optik geht es darum, dass bei einer optischen Abbildung eine Wellenfrontverzerrung auftritt, die gemessen und im geschlossenen Regelkreis kompensiert werden kann. Wellenfrontverzerrungen können bei einem selbstleuchtenden Objekt, zum Beispiel bei einem Stern bei der Propagation durch die Atmosphäre, oder bei einem optischen System, wie z.B. dem menschlichen Auge, durch die optischen Aberrationen in den Medien auftreten. Der adaptiv-optische Regelkreis enthält ein aktives Element ("Wavefront regulation"), z.B. einen deformierbaren Spiegel ("Deformable

mirror"), mit dem die Wellenfront entzerrt und zu einer idealen ebenen Welle geformt wird, so dass ein ideales Bild entsteht.

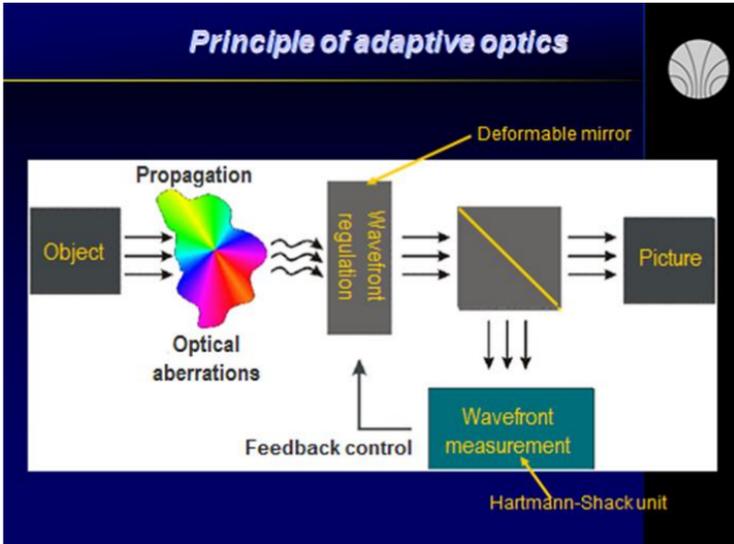
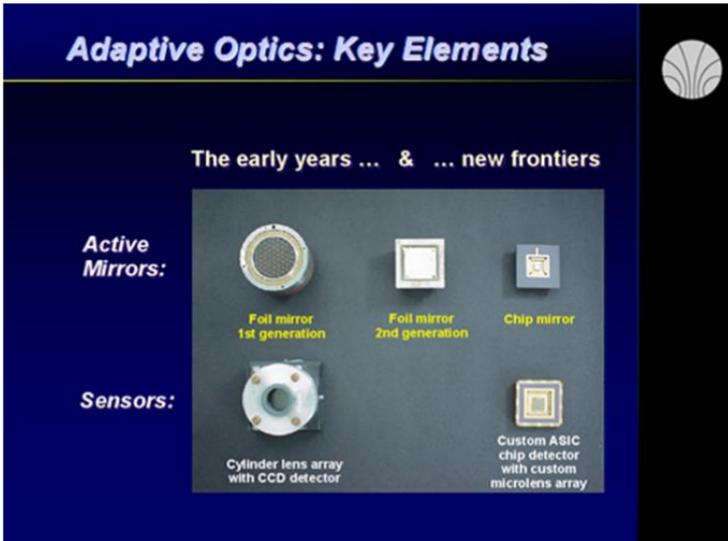


Abb. 7. Prinzip der Adaptiven Optik.

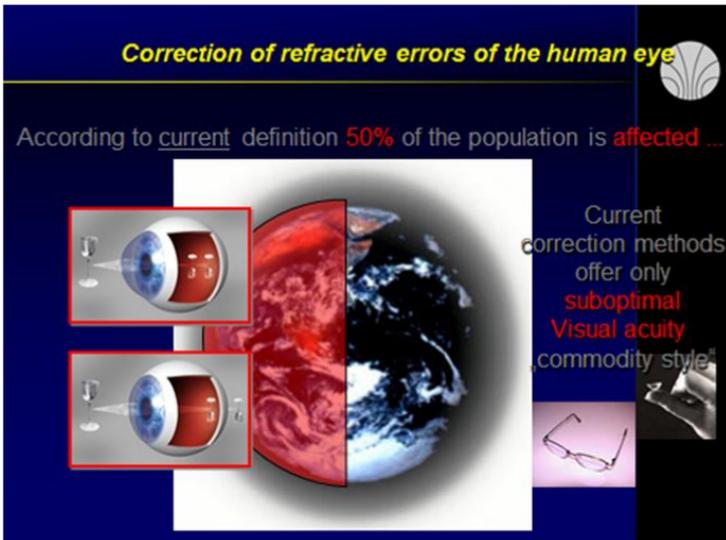
Natürlich muss man zunächst die Wellenfront präzise messen. Das hauptsächlich verwendete Messinstrument ist der Hartmann-Shack-Sensor (HSS), den wir erstmals zur retinalen Bildgewinnung am menschlichen Auge angewendet haben. Die Wellenfront-Information ("Wavefront measurement") wird zur Ansteuerung des deformierbaren Spiegels eingekoppelt ("Feedback control"). Nach mehreren Iterationen im geschlossenen Regelkreis resultiert ein optimales Bild. Bildverbesserung mittels Verfahren der adaptiven Optik wurde zunächst in der Astronomie angewendet. Daher haben wir auch zuerst versucht, eine adaptiv-optische Kamera an ein Teleskop der Sternwarte am Königstuhl anzubauen. Im Jahre 1979 haben wir Messungen durchgeführt, wobei wir den Sirius als Leitstern verwendeten. Dann habe ich ab 1979 die

adaptiv-optische Abbildungstechnik in die Augenheilkunde eingeführt, etwa zehn Jahre bevor andere Forscher diese Technologie aufgegriffen haben. Erst spät sind amerikanische Forschungsgruppen, die heute das Gebiet dominieren, eingestiegen, gefördert durch Entwicklungshilfe über meine Studenten, die ich nach Amerika geschickt habe.



**Abb. 8.** Adaptive Optik: Komponenten.

In Abb. 8 sind die Komponenten eines adaptiv-optischen Systems abgebildet, die im Laufe von zwanzig Jahren (1979–1999) im Wesentlichen in den Labors und Werkstätten des Instituts für Angewandte Physik entstanden sind. Später wurden die Chip-Spiegel ("Chip mirror") bei 20/10 Perfect Vision, GmbH, Heidelberg in Zusammenarbeit mit dem Dresdener Fraunhofer-Institut für Mikrosysteme entwickelt. Zur Vermessung der Wellenfront wurde im ASIC-Labor des Kirchhoff Instituts (KIP) ein spezielles ASIC-Chip ("Custom ASIC") entwickelt.



**Abb. 9.** Korrektur der Brechungsfehler des Menschlichen Auges.

In Abb. 9 ist eine Übersicht über Sehfehler und ihre Korrektur veranschaulicht. Gemäss der Definition der Fehlsichtigkeit – etwa im Jahre 1990 – ist die Hälfte der Weltbevölkerung mit Kurzsichtigkeit oder Weitsichtigkeit betroffen. Kurzsichtigkeit und Weitsichtigkeit kann in der Regel gut mit Brillengläsern oder Kontaktlinsen korrigiert werden. Allerdings selbst diese Elemente bringen nur eine suboptimale Sehschärfe ("Visual acuity"), weil sie die höheren Ordnungen der optischen Aberrationen des menschlichen Auges vernachlässigen. Die höheren Ordnungen der optischen Aberrationen des menschlichen Auges konnten früher, also vor etwa 1990, nicht gemessen werden. Vor 20 Jahren haben wir das technisch eingeführt, dass man präzise Wellenfront-Messungen am lebenden Auge ("In Vivo") routinemässig durchführen und damit auch die Grundlage für eine bessere Korrektur legen kann.

**Optical Quality of the Human Eye(I)**

Hermann von Helmholtz, 1821-1894  
Professor of Physiology in Heidelberg (1858-1870)



**„If somebody offered me  
an optical device with all these flaws,  
I would reject the offer out of hand.“**

**Hermann von Helmholtz on the human eye.  
Heidelberg, 1859**

**Abb. 10.** Optische Qualität des Menschlichen Auges (I).

Wie anfangs erwähnt, der Bezugspunkt für meine Arbeiten in der Ophthalmologie ist Hermann von Helmholtz, der das indirekte Ophthalmoskop entwickelt und den Augenmedizinern zur Verfügung gestellt hat. Er hat als erster in den 50er Jahren des neunzehnten Jahrhunderts ein optisches Gerät entwickelt, in dem Beleuchtung und Detektion räumlich getrennt sind. Durch die Trennung von Eintritts- und Austrittspupille kann man ein kontrastreiches Abbild der Netzhaut erzielen. Über mehr als hundert Jahre war das indirekte Ophthalmoskop nach Helmholtz Stand der Technik. Ab den 70er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts haben wir dann in Heidelberg die Laser-Scanning Ophthalmoskopie entwickelt, die erstmals eine elektronische Bildgewinnung der retinale Abbildung ermöglichte. Hermann von Helmholtz hatte bereits die Grenzen der optischen Qualität des menschlichen Auges beschrieben: "If somebody offered me an optical device with all these flaws, I would reject the offer out

of hand" (siehe Abb. 10). Der Originaltext von Hermann von Helmholtz war: "Wollte mir jemand ein optische Gerät mit all diesen Defekten verkaufen, würde ich es in aller Deutlichkeit zurückweisen" (siehe auch Abb. 11).

**Optical Quality of the Human Eye(II)**

Hermann von Helmholtz, 1821-1894  
Professor für Physiologie in Heidelberg (1858-1870)

"Wollte mir jemand ein optisches Gerät mit all diesen Defekten verkaufen, würde ich es in aller Deutlichkeit zurückweisen." (1859)

"Das Auge zeigt jeden Defekt, der in einem optischen Instrument gefunden werden kann und zudem noch einige dem Auge eigentümliche. Aber diese wirken einander so entgegen, dass die Ungenauigkeiten des Bildes, die sie verursachen, unter normalen Beleuchtungsbedingungen kaum die Grenzen erreichen, die dem Sinneseindruck des Sehens durch die Dimensionen der retinalen Rezeptoren gesetzt sind." (1862)

**Abb. 11.** Optische Qualität des Menschlichen Auges (II).

Hermann von Helmholtz hat seine Forschungsergebnisse während seiner Zeit als Professor für Physiologie in Heidelberg weiter präzisiert (1862): "Das Auge zeigt jeden Defekt der in einen optischen Instrument gefunden werden kann und zudem noch einige dem Auge eigentümliche. Aber diese wirken einander so entgegen, dass die Ungenauigkeiten des Bildes, die sie verursachen, unter normalen Beleuchtungsbedingungen kaum die Grenzen erreichen, die dem Sinneseindruck des Sehens durch die Dimensionen der retinalen Rezeptoren gesetzt sind" (siehe Abb. 11). Herman von Helmholtz sagt also, dass es in der Hauptsache um die optischen Aberrationen der Hornhaut und der Linse geht, die sich

zum grossen Teil in der Peripherie des Auges kompensieren. Die Evolution hat damit weitgehend die optische Abbildung des menschlichen Auges optimiert, bis auf die höheren Ordnungen der optischen Aberrationen, die wir später genauer besprechen werden. Hermann von Helmholtz hat aufgrund physiologischer Untersuchungen damals bereits erkannt, dass der Sinneseindruck durch die Grösse der Rezeptoren, und wie wir heute wissen, von der neuronalen Nachverarbeitung in der Netzhaut bestimmt wird.



**Abb. 12.** Erfinder Medizinischer Geräte.

Medtec China hat 2016 eine Aufstellung der "most important inventors of medical devices of all time" herausgegeben (siehe Abb. 12). An vierter Stelle in der Liste ist Hermann von Helmholtz ("Ophthalmoscope") aufgeführt, für die Erfindung des Indirekten Ophthalmoskops. An fünfter Stelle steht Wilhelm Röntgen, 1845–1923 ("Medical X-rays"). Es gibt nur noch einen dritten Deutschen in der Liste: Josef Bille ("Laser Eye Correction"). Auf dem Gebiet

der Augenkorrektur mit Lasern sind noch zwei amerikanische Kollegen aufgeführt, J. Wynne und R. Srinivasan von Bell Labs, die als erste mit dem Excimer-Laser biologisches Material ablatiert und damit die Grundlage für die LASIK-Augenkorrektur, die ich später beschreiben werde, gelegt haben. Damit habe ich im Nachhinein eine gewisse Rechtfertigung bekommen, dass ich seit vierzig Jahren Hermann von Helmholtz in meinen Vorträgen als einen meiner Wegbereiter auf dem Gebiet der Augendiagnostik anführe.

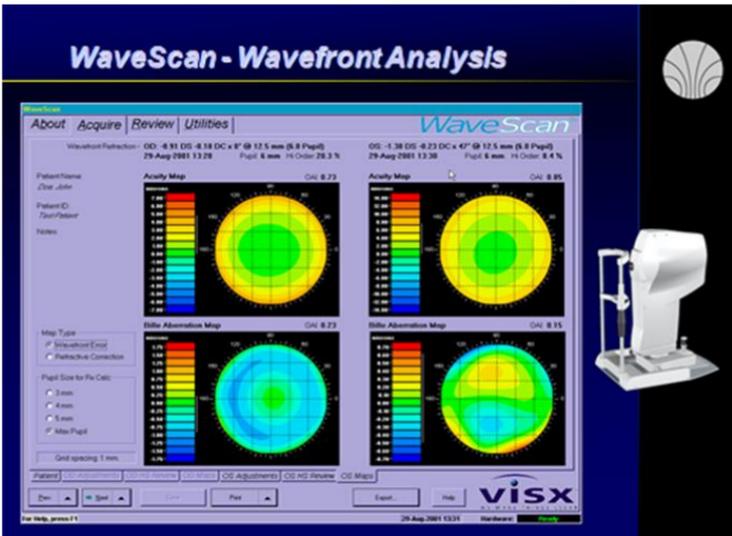


Abb. 13. Wellenfront Messung im Menschlichen Auge (WaveScan).

In Jahre 1999 wurde das erste kommerzielle Wellenfrontmessgerät bei 20/10 Perfect Vision, GmbH, Heidelberg, fertiggestellt ("WaveScan", siehe Abb. 13). Damit war der Übergang von Laborgeräten zur ophthalmologischen Anwendung am Patienten geschafft. Dazu haben wir zwanzig Jahre intensiver Grundlagenforschung am Institut für Angewandte Physik der Universität Heidelberg (1979–1999) benötigt.



Koma und sphärische Aberration, besonders wichtig. Welche Folgen hat das für das menschliche Sehen?

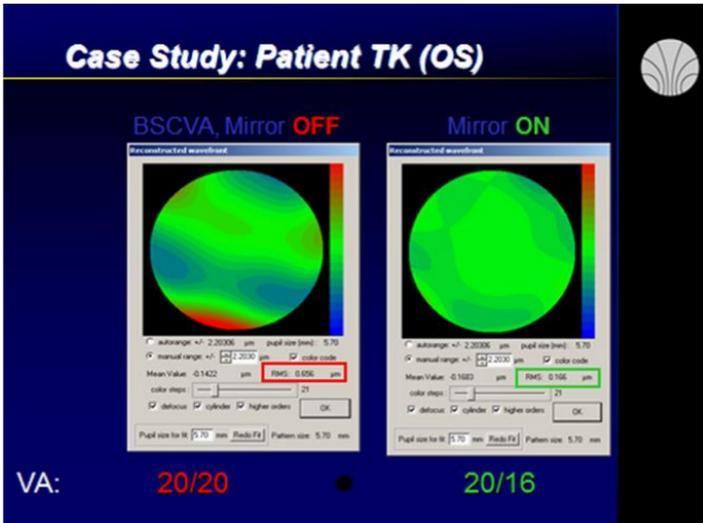
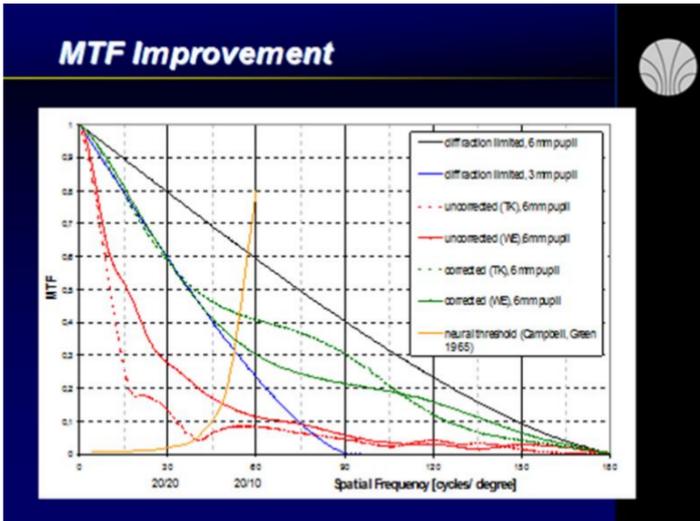


Abb. 15. Fallstudie, Proband TK(OS).

In Abb.15 sind Ergebnisse von Wellenfrontmessungen am linken Auge (OS: "Oculus Sinistrus", linkes Auge) des Probanden TK (OS) wiedergegeben. Es liegt ein kleiner Betrag von Koma, einer optischen Aberration dritter Ordnung, vor. Der Root-Mean-Square(RMS)-Fehler der Wellenfront, d.h. die mittlere quadratische Abweichung, bei diesem Auge beträgt 0,65 µm. Etwa 20 Prozent der menschlichen Augen besitzen einen derartigen RMS-Fehler. Bei älteren Menschen ist natürlich der Anteil höher, gemessen bei einer Pupille von 5,7 mm Durchmesser. Nach Einschalten des Mikrospiegels, also mit der adaptiven optischen Korrektur, kann der RMS-Fehler auf 0,166 µm reduziert werden, das entspricht etwa  $\lambda/5$ . Zugleich sieht der Proband auch besser. Von einer Sehschärfe von 20/20, das ist der normale Visus, entsprechend 1,0, verbessert sich der Visus um eine Linie, d.h. der Proband kann eine feinere

Linie, die 20/16-Linie, auf der eingblendeten Sehtafel erkennen. Die Bezeichnungen 20/20 und 20/16 stammen aus der amerikanischen Nomenklatur; 20/20 entspricht einem Visus von 1,0, 20/16 entspricht einem Visus von 1,25.



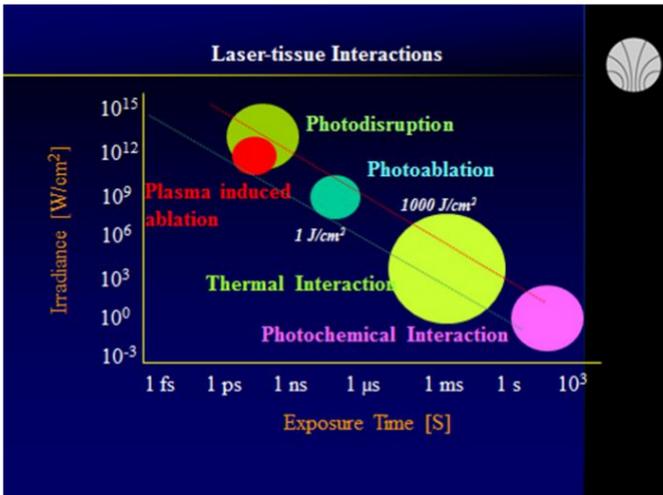
**Abb. 16.** Verbesserung der Sehschärfe (MTF).

In Abb. 16 sind die Ergebnisse von zwanzig Jahren Forschung – von 1978 bis 1998 – bezüglich der Grenzen des menschlichen Sehens veranschaulicht. Aus der Auftragung der optischen Modulationstransfer-Funktion (MTF) in Abhängigkeit von der Ortsfrequenz, gemessen in Linienpaaren/Grad (Schwinkel), lassen sich Rückschlüsse auf die optische Qualität des menschlichen Auges und die Grenzen des menschlichen Sehens ziehen. In der MTF-Kurve entspricht die Ortsfrequenz von 30 Linienpaaren/Grad ("cycles per degree") einer Sehschärfe von 20/20, entsprechend einem Visus von 1,0; dabei entspricht die kleinste auflösbare Struktur einem Sehwinkel von einer Bogenminute. Eine halbe Bogenminute entspricht einer Sehschärfe von 20/10, entsprechend

einer Ortsfrequenz von 60 Linienpaaren/Grad ("60 cycles per degree"). Als Grenzkurven sind die beugungsbegrenzten Modulations-Transfer-Funktionen (MTF) für eine 3mm Pupille und eine 6mm Pupille eingezeichnet.

Die in roter Farbe strichlinierte Kurve entspricht der MTF des linken Auges des Probanden TK(OS), unkompensiert. Bei 6-mm-Pupille hat der Proband TK(OS) bei der Ortsfrequenz 30 Linienpaare/Grad, entsprechend einer Sehschärfe von 20/40, oder einem Visus von 0,5, eine MTF von 0,2. Man muss etwas mehr als 10% Kontrast haben, um eine Ortsfrequenz noch sehen zu können. Nach adaptiv-optischer Kompensation ergibt sich die grüne gestrichelte Kurve als MTF, mit einer Verbesserung des Bildkontrasts bei 30 Linienpaaren/Grad um einen Faktor fünf. Wie früher beschrieben (siehe Abb. 15), hat sich für den Probanden TK(OS) die Sehschärfe mit adaptiv-optischer Kompensation auf 20/16, entsprechend einem Visus von 1,25, verbessert. Bei Proband WE (rote durchgezogene Kurve) liegen nur mässige Aberrationen vor; die adaptiv-optische Korrektur führt zu einer beachtlichen Steigerung der MTF, so dass ein Wert von  $MTF = 0,1$  noch bei 120 Linienpaaren/Grad vorliegt, entsprechend einer Sehschärfe von 20/5, oder einem Visus von 4,0; das wäre also um vierfach überhöhtes Sehen, das allerdings nicht vorkommt. Menschen weisen maximal einen Visus von 2,0 auf. Das hängt mit dem neuronalen Schwellwert der Sehschärfe zusammen. Campbell und Green haben 1965 eine wichtige Arbeit zur neuronalen Grenze des menschlichen Sehens veröffentlicht. Die Grenze hängt mit der Grösse der retinalen Rezeptoren zusammen. In der Fovea der menschlichen Netzhaut haben die Sehzäpfchen kleinste Dimensionen von etwa  $2,2 \mu\text{m}$  Durchmesser, entsprechend einem Sehwinkel von einer halben Bogenminute. Das entspricht einer Sehschärfe von 20/10, oder einem Visus von 2,0. An der Grenze fällt die laterale Inhibition in der neuronalen Netzhaut weg, d.h. die neuronale Vorverarbeitung der Sehfunktion wird unwirksam. Eine individuelle neuronale Schwellwertkurve ist in gelber Farbe in Abb. 16 eingezeichnet. Entsprechend dieser Charakteristik wäre ein Kontrast

von 0,8 erforderlich, um eine Sehschärfe von 20/10 zu erreichen. Dieser Wert liegt aber oberhalb der beugungsbegrenzten Kurve. Daraus folgt, dass die Verbesserung der Sehschärfe durch adaptiv-optische Kompensation der optischen Aberrationen des menschlichen Auges letztendlich von der individuellen neuronalen Schwellwertkurve abhängt. Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass die neuronale Schwellwertkurve durch längere Adaption in einem Lernprozess deutlich verbessert werden kann.



**Abb. 17.** Laser-Gewebe Wechselwirkungen.

In Abb. 17 sind die Laser-Gewebe Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Pulslänge des chirurgischen Lasers dargestellt. An diesem Schaubild, das ich seit vierzig Jahren in der Vorlesung "Biomedizinische Optik" gezeigt habe, haben wir viele Jahre gearbeitet, seit meiner Berufung nach Heidelberg im Jahre 1978. Einige wesentliche Bestandteile dieser Darstellung haben wir an unserem Institut entwickelt. Für den Zusammenhang zwischen Bestrahlungsstärke und Wechselwirkungszeit ergibt sich, dass alle unterschiedlichen Wechselwirkungsprozesse im Bereich von

Bestrahlungsdosen von  $1 \text{ J/cm}^2$  und  $1000 \text{ J/cm}^2$  therapeutisch oder chirurgisch wirksam werden. Die photochemische Wechselwirkung, die die photodynamische Therapie einschliesst, erfolgt bei kleinen Bestrahlungsstärken und langen Wechselwirkungszeiten und beruht auf einem photochemischen Prozess. Die photodynamischen Therapie wird z.B. in der palliativen Krebsbehandlung, sowie in der Netzhautbestrahlung bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) verwendet. Die thermische Wechselwirkung umfasst z.B. die Abtragung von Gewebe, im wesentlichen mit chirurgischen  $\text{CO}_2$ -Lasern. Die Photoablation, bei der ein Excimer-Laser, z.B. der ArF-Laser, zum Einsatz kommt, wird bei der Augenkorrektur mit dem LASIK-Verfahren verwendet. Die Photodisruption, bei der sehr kurze Femtosekunden-Laserpulse benutzt werden, trägt Gewebe mittels Erzeugung eines Plasmas ab. Die verschiedenen Wechselwirkungsprozesse haben wir in Heidelberg in verschiedenen Disziplinen der Medizin eingesetzt, mit besonderem Schwerpunkt in der Augenchirurgie.

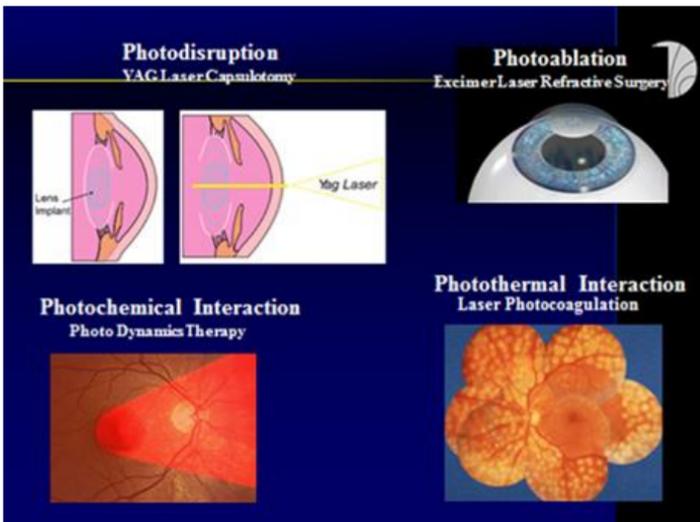
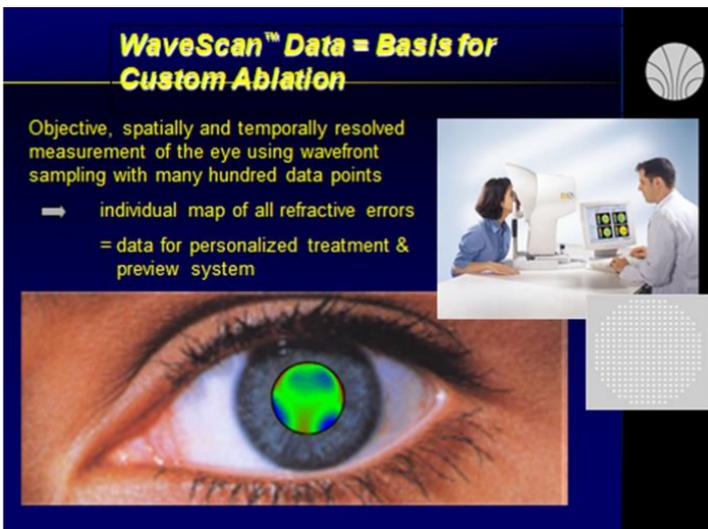


Abb. 18. Laserchirurgie am Menschlichen Auge.

In Abb. 18 sind die wichtigsten Anwendungen des Lasers in der Augenheilkunde veranschaulicht. Die Photodisruption wird bei der Nach-Star-Behandlung nach Kataraktoperation verwendet. Wenn sich nach der Kataraktoperation eine Membran auf der hinteren Linsenkapsel bildet, die undurchlässig wird, dann kann man die Membran mit wenigen Pulsen eines gütegeschalteten Nd:YAG-Lasers in wenigen Sekunden durchschneiden und die volle Sehleistung wiederherstellen. Die photochemische Wechselwirkung kommt bei der Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) zum Einsatz. Die Laser-Photokoagulation wird bei diabetischer Retinopathie angewendet, wobei die Netzhaut in der Peripherie grossflächig koaguliert wird, um die Blutversorgung in der Makula für das scharfe Sehen zu erhalten.



**Abb. 19.** Personalisierte Laser-Augenkorrektur.

In Abb. 19 ist die Methode der personalisierten Laser-Augenkorrektur veranschaulicht. Dieses Verfahren haben wir, sozusagen, aus Heidelberg vor zwanzig Jahren in die ganze Welt getragen.

Es ist uns gelungen, die Wellenfrontmesstechnik mit der therapeutischen Lasertechnik zusammenzubringen. Die erste Studie haben wir im Jahre 2000 mit der Augenpraxisklinik, Heidelberg, durchgeführt. Wir haben demonstriert, dass man die Wellenfront messen und die Korrektur jetzt an der Hornhaut über die Hornhautkorrektur gemäss der Wellenfront durchführen kann. Das Ergebnis der Wellenfrontmessung wird automatisch auf den Excimer-Laser übertragen. Bei der LASIK-Prozedur (LASIK: Laser Assisted In-Situ Keratomileusis) wird zunächst eine dünne Hornhaut-Scheibe ("LASIK-Flap") geschnitten und aufgeklappt und dann Hornhautgewebe mit dem Excimerlaser abgetragen, um eine optische Linse in der Hornhaut zu modellieren. Der LASIK-Flap wird entweder mit einem automatisierten Messer ("Mikrokeratom") oder – meistens – mit einem Femtosekundenlaser erzeugt. Die Laserkorrektur erfolgt mit einer Geschwindigkeit von etwa einer Sekunde pro Dioptrie. Seit unserer Pilotstudie mit der Augenpraxisklinik Heidelberg im Jahre 2000 gibt es die wellenfrontgeführte Laser-Augenkorrektur. Die weltweit ersten fünfzig wellenfrontgeführten Operationen wurden an der Augenpraxisklinik Heidelberg durchgeführt. Anschliessend wurden fünfhundert Behandlungen in den USA in einer FDA-Studie vorgenommen. Es wurden fünfhundert Patienten in fünf Augenzentren in den USA jeweils an einem Auge mit der wellenfrontgeführten LASIK-Prozedur und am anderen Auge mit der konventionellen LASIK behandelt.

In Abb. 20 sind die Resultate der FDA-Studie zusammengestellt. Die Ergebnisse zur wellenfrontgeführten LASIK-Prozedur sind über die vergangenen dreissig Jahre auf der Basis von vielen Millionen Operationen bestätigt worden. Es werden im Jahr etwa 6 Millionen Prozeduren weltweit durchgeführt; daher sind rund 100 Millionen Prozeduren in den vergangenen zwanzig Jahren durchgeführt worden; dabei ist die Statistik ungefähr gleich geblieben. Die Ergebnisse sind in den letzten Jahren sogar verbessert worden, weil die diagnostischen Geräte und chirurgischen Laser weiterentwickelt wurden.



**Abb. 20.** Verbesserung der Sehschärfe mit personalisierter Laser-Augenkorrektur.

Die blauen Balken des Balkendiagramms bezeichnen die Sehschärfe der Patienten vor der Operation (BSCVA: "best spectacle corrected visual acuity", siehe Abb. 20). Aus der Studien-Gruppe von fünf-hundert Patienten besaßen 100% eine Sehschärfe von 20/20, also einen Visus von 1,0. 59% der Patienten besaßen eine Sehschärfe von 20/16, also einen Visus von 1,25, und 6% besaßen eine Sehschärfe von 20/12,5, also einen Visus von 1,6. Alle Patienten wurden mit dem wellenfrontgeführten LASIK-Verfahren behandelt, i.e. einer Prozedur von ca. 20 Sekunden Dauer. Die grünen Balken des Balkendiagramms bezeichnen die Sehschärfe der Patienten nach der Behandlung (UCVA: "uncorrected visual acuity", siehe Abb. 20). Nach der Behandlung hatten nach wie vor, und das war wichtig, 100% der Patienten eine Sehschärfe von 20/20, die Zahl der Patienten mit einer Sehschärfe von 20/16 erhöhte sich auf 74%, und die Zahl der Patienten mit einer Sehschärfe von

20/12,5 – entsprechend der Grenze des physiologisch Möglichen (siehe auch die frühere Abb. 16 auf S. 25) –, hat sich auf 32% erhöht, d.h. einhundertfünfzig Patienten aus der Studien-Gruppe von fünfhundert Patienten haben optisch perfektes Sehen erreicht.

### Neue Ansätze und Methoden

In Abb. 21 ist eine neuere Anwendung des Femtosekundenlasers in der Kataraktchirurgie veranschaulicht, nämlich die postoperative In-Vivo Optimierung der Sehschärfe. Dabei geht es darum, dass in Zusammenarbeit mit einer amerikanischen Firma, Perfect Lens, LLC, Irvine, CA, eine Methode entwickelt wurde, mit der nach der Kataraktoperation eventuelle refraktive Restfehler In-Vivo mit dem Femtosekunden-Laser nachgebessert werden können.

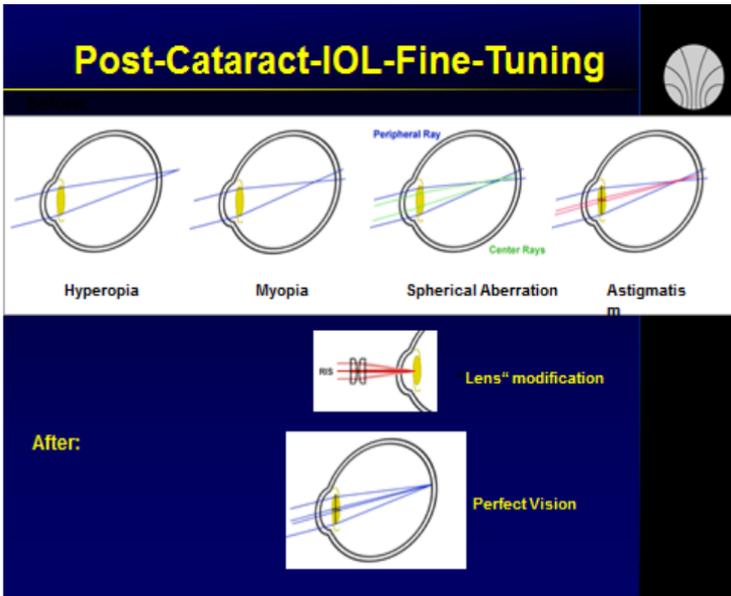


Abb. 21. Feinabstimmung der Sehschärfe nach Katarakt-Operation

Tatsächlich ist das Auge nach einer Kataraktoperation in der Regel bei fast 50% der Patienten nicht ganz perfekt, entweder leicht weitsichtig oder leicht kurzsichtig, oder es hat sphärische Aberration, oder einen Rest-Astigmatismus (siehe Abb. 21).

## Technology Background

**Femtosecond Laser induced refractive index shaping (RIS)**

- A new method for modifying the refractive index of polymeric materials by femtosecond laser has been developed.
- RIS changes the refractive characteristics of the polymeric material without cutting the material.

**Phase wrapping**

- A process used to create a RIS Lens with enhanced diopter change without increasing the height of the lens.
- With Phase wrapping, a convex lens can be reduced to a thin layer of approx. 50  $\mu\text{m}$  thickness, creating multiple refractive zones.



Refractive Index Shaping (RIS), Femtosecond (FS), Refractive index of IOL ( $n_1$ ) and Refractive index of RIS lens ( $n_2$ )



50  $\mu\text{m}$  precision curvature precision

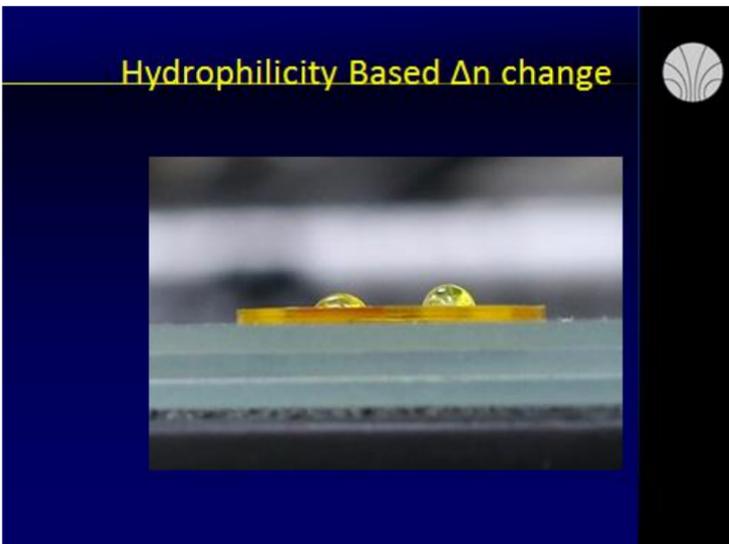
Bakler et al., J Cataract Refract Surg 42(9), 1207-13 (2016)



**Abb. 22.** Technologie der In-Vivo Brechkraftoptimierung.

Perfect Lens, LLC, hat ein Verfahren entwickelt, mit dem mittels der RIS-Technologie ("Refractive Index Shaping") die residualen Sehfehler in einer schnellen Prozedur korrigiert werden können (siehe Abb. 22 "Technology Background"). Die Prozedur dauert ca. zwanzig Sekunden und kann ambulant durchgeführt werden. Zwanzig Sekunden ist die Zeit, in der ein menschliches Auge ein Fixationstarget sicher fixieren kann. Deshalb müssen ambulante Lasereingriffe am Auge in etwa zwanzig Sekunden abgeschlossen sein. Das Auge wird durch einen Saugmechanismus ("Suction-Cone") an der Sclera während der Applikation der Laserstrahlung immobilisiert. Wegen der Erhöhung des Augeninnendrucks auf-

grund des Ansaugprozesses muss die gesamte Prozedur, bestehend aus Justierung der IOL-Position und Herstellung der eingeschriebenen RIS-Linse, in weniger als einer Minute erfolgen. Wenn dieses Zeitlimit nicht eingehalten wird, ist die Technologie für die klinische Anwendung nicht geeignet. Der Patient fixiert während der Prozedur ein Fixationstarget, während die Fresnel-Linse in die intraokuläre Linse (IOL) eingeschrieben wird, die optisch perfektes Sehen erlaubt. Inzwischen ist von Perfect Lens, LLC, Irvine, CA, ein Gerät entwickelt worden, mit dem in der Augenklinik Behandlungen am Menschen durchgeführt werden können. Die zugrundeliegenden photophysikalischen Prozesse wurden in den vergangenen zehn Jahren aufgedeckt. Den entscheidenden photochemischen Wirkmechanismus, nämlich die Änderung der Hydrophilizität des Photopolymers, haben wir vor etwa fünf Jahren im Labor von Perfect Lens, LLC, in Irvine, CA gefunden.



**Abb. 23.** Änderung der Hydrophilizität durch Bestrahlung mit Femtosekundenlaser.

In Abb. 23 ist die Benetzung der Oberfläche eines polymeren Materials im Kontaktwinkelttest veranschaulicht. Man erkennt, dass der Wassertropfen über dem bestrahlten Gebiet, das durch die dunklere Gelbfärbung gekennzeichnet ist, flacher wird und somit eine Erhöhung der Hydrophilizität anzeigt. In dieser Abbildung (siehe Abb. 23) handelt es sich um ein gelbes hydrophobes Material. Wir haben zeigen können, dass die Erhöhung der Hydrophilizität auch bei anderen Materialien, wie z.B. klaren hydrophoben Materialien sowie hydrophilen Materialien, auftritt. Den Effekt der Erhöhung der Hydrophilizität haben wir gezielt weiter untersucht. Wir haben herausgefunden, dass der im Polymer als Co-Polymer enthaltene UV-Absorber eine wesentliche Rolle spielt. UV-Absorber-Moleküle werden dem Polymermaterial einer intraokulären Linse (IOL) mit einer Konzentration von ungefähr einem Prozent zugesetzt, um den UV-Anteil des Lichts, der für das menschliche Auge schädlich wäre, zu blockieren. Die natürliche menschliche Linse filtert ebenfalls den UV-Anteil des Lichts heraus. Der photochemische Prozess konnte aufgeklärt werden, indem durch 2-Photonen-Anregung neue chemische Bindungen mit erhöhtem Dipolmoment erzeugt werden, die die Hydrophilizität im bestrahlten Material erhöhen. Dadurch wird Wasser, das in der Vorderkammer des Auges vorhanden ist, in die künstliche Linse gesaugt. Dabei entsteht ein Netzwerk von Wassermolekülen ("Hydrogen bonding"), woraus eine Abnahme des Brechungsindex im bestrahlten Material resultiert, d.h. der ursprüngliche Brechungsindex des Polymers ( $n = 1,48$ ) wird durch den Einbau von Wasser ( $n = 1,33$ ) im bestrahlten Bereich erniedrigt. Man kann ausrechnen, dass bei einer 10%-igen Zunahme des lokalen Wassergehalts eine 1%-ige Abnahme im Brechungsindex resultiert. Der Prozess der Eindiffusion des Wassers erfolgt lang-sam. Es dauert etwa 2 bis 3 Stunden, bis das Wasser eingezogen ist, und der Patient dann perfektes Sehen erreicht.

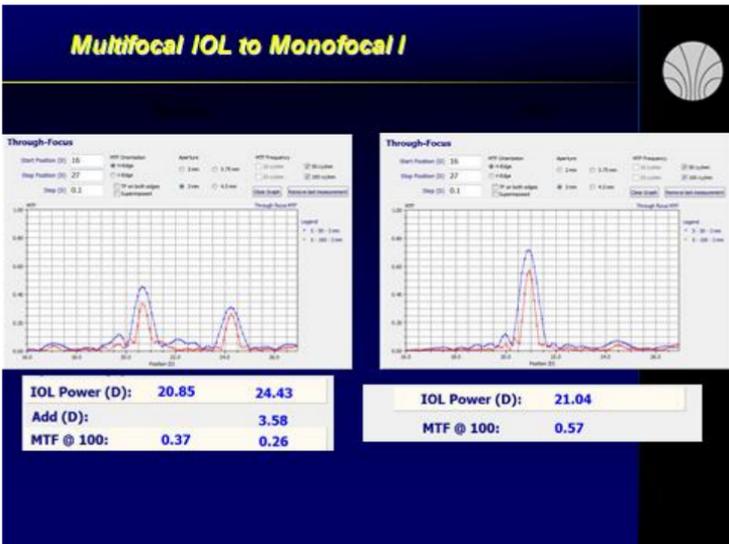
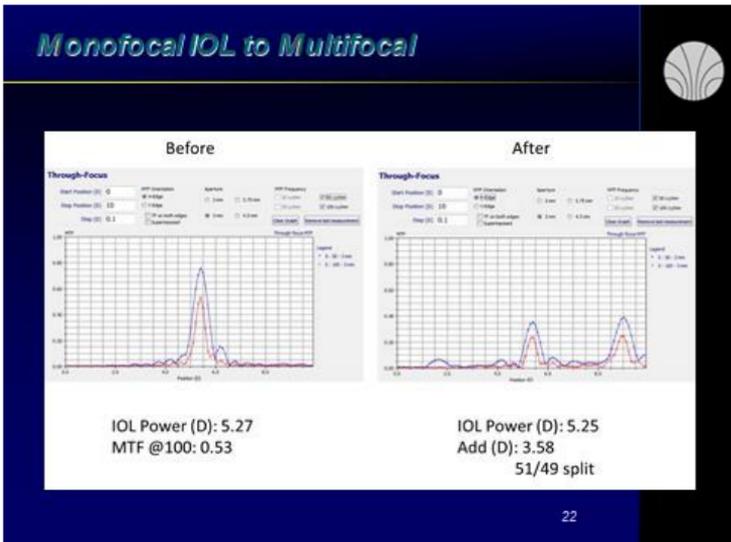


Abb. 24. In Vivo Umwandlung: Multifokale IOL in Monofokale IOL.

Eine interessante Anwendung besteht darin, bei einer diffraktiven Multifokallinse, in der mittels Beugungsstrukturen ein Nahfokus erzeugt wird, mit einer eingeschriebenen refraktiven RIS-Linse den Nahfokus zu kompensieren (siehe Abb. 24). Im gezeigten Beispiel wird ein Nahfokus von dreieinhalb Dioptrien eliminiert, wobei zugleich der "Peak" für die Ferne wieder restauriert wird, und zwar auf eine MTF von 0,57 bei 100 Linienpaaren pro mm, und vorher war die MTF für das Sehen in der Ferne bei 0,37. Wenn z.B. ein Patient nach Implantation einer Multifokallinse mit der Reduzierung des Kontrasts im Fernfokus nicht zurechtkommt, kann mit Hilfe des RIS-Verfahrens der Bildkontrast für das Sehen in der Ferne verbessert werden, bei gleichzeitiger Reduzierung des Kontrasts im Nahfokus.



**Abb. 25.** In Vivo Umwandlung einer Monofokalen IOL in eine Multifokale IOL.

In Abb. 25 ist der inverse Prozess veranschaulicht, die Umwandlung einer Monofokalen IOL in eine Multifokale IOL. Es gibt eine Reihe von Kataraktpatienten – immerhin gibt es 25 Millionen Kataraktoperationen pro Jahr –, die bei Katarakt-OP Monofokallinsen eingesetzt bekommen haben, aber mit der Lesebrille nicht zurechtkommen. In diesem Fall kann man mit einer RIS-Prozedur das Licht aufsplitten und einen Nahfokus, z.B. ein ADD(D): 3,5D (siehe Abb. 25, "After"), in 20 Sekunden in die IOL In-Vivo einschreiben. Da gibt es viele Menschen, besonders in den USA, die das gerne hätten.

Das Projekt zur postoperativen In-Vivo Optimierung der Sehschärfe nach Kataraktoperation befindet sich in einer frühen klinischen Erprobungsphase.

Vortrag gehalten an der Fakultät für Physik und Astronomie der Universität Heidelberg am 06. Juli 2017.