

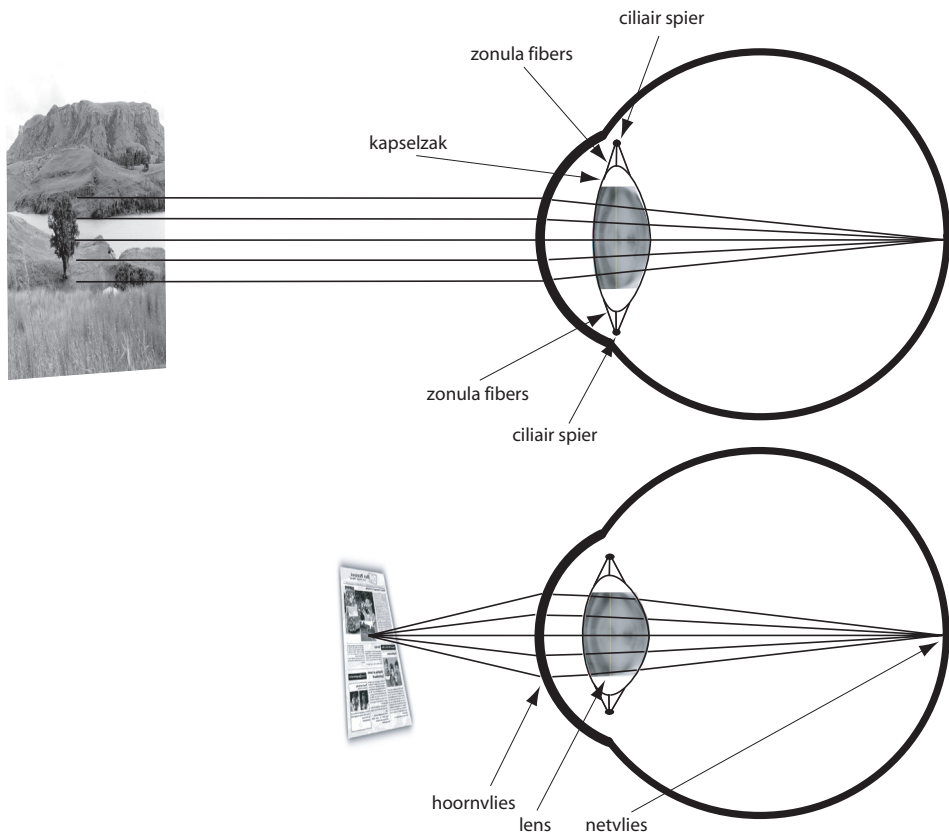
# GEOMETRIE, OPTICA EN MECHANISCHE MODELLERING VAN DE HUMANE LENS TIJDENS ACCOMMODATIE

OP WEG NAAR DE ONTWIKKELING VAN EEN  
ACCOMMODERENDE INTRA-OCULAIRE LENS

NEDERLANDSE SAMENVATTING



Om dichtbij te kunnen lezen, oftewel accommoderen, wordt de optische sterkte van de lens van het menselijk oog groter. In principe zijn er twee factoren die een rol spelen bij de optische sterkte verandering. Ten eerste zijn de veranderingen in de vorm (dikte en kromming) van invloed op de optische sterkte van de lens. Ten tweede bepaalt de brekingsindex de optische weglengte en richting en is daarmee van invloed op de optische sterkte van de lens. Tijdens accommodatie worden de veranderingen van de optische sterkte veroorzaakt door een mechanische actie van de ciliair spier. Echter, op latere leeftijd verliest het menselijk oog de mogelijkheid om te accommoderen. Dit verschijnsel wordt presbyopie genoemd, en de exacte oorzaken hiervan zijn momenteel nog niet bekend.



*Figure 1 Veranderingen in de optische sterkte van de humane lens tijdens accommodatie maken het mogelijk om te focussen op een dichtbijzijnd object*

Het eerste deel van het huidige onderzoek richt zich op het verkrijgen van meer inzicht in het accommodatie mechanisme en daarmee de oorzaken van presbyopie. Om de veranderingen in de vorm en brekingsindex te bestuderen zijn modelgebaseerde metingen van de vorm en brekingsindex uitgevoerd in een groep van vijf gezonde proefpersonen bij verschillende accommodatie stimuli. Vervolgens zijn de veranderingen in de vorm van de lens gebruikt om de mechanische aspecten te bestuderen die bijdragen aan de verandering van de optische sterkte. Hiertoe biedt mechanische modellering een geschikt instrument om meer inzicht te krijgen in het accommodatie mechanisme op jonge leeftijd.

In de meeste gevallen worden presbyopie en ametropie (het nodig hebben van een bril voor in de verte) gecorrigeerd door (multifocale) brillen of contactlenzen. Daarnaast kan op latere leeftijd cataract ontstaan waardoor de lens troebel wordt. De meeste intra-oculaire lenzen (IOL's) die worden geïmplantéerd om het zicht te herstellen hebben één vaste, vooraf te kiezen, sterkte en kunnen daardoor niet accommoderen. Echter, een accommoderende IOL zou niet alleen een oplossing kunnen bieden voor cataract en ametropie, maar ook voor presbyopie. De eisen voor een IOL, die gebruikt kan worden voor het herstellen van accommodatie en die bril-onafhankelijkheid kan garanderen, zijn strikt. Ten eerste moet de accommodatie amplitude van de accommoderende IOL groot zijn, teneinde comfortabel te kunnen lezen. Ten tweede is het noodzakelijk de refractie-uitkomst van de betreffende patient te kunnen voorspellen. Een accommoderende IOL die de accommodatie herstelt maar waarvan de ongeaccommodeerde sterkte niet te voorspellen is garandeert namelijk geen bril-onafhankelijkheid. Verder is het preferabel als een accommoderende IOL in staat is om te compenseren voor astigmatisme van de cornea en wanneer de IOL een optische kwaliteit heeft die gelijk is aan de huidige generatie monofocale IOL's in alle geaccommodeerde toestanden. Ten slotte zou de accommoderende IOL aangestuurd moeten kunnen worden door de menselijke ciliairspier.

Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft hoe we een accommoderende IOL hebben ontwikkeld die voldoet aan bovenstaande eisen, gebruikmakend van de kennis die is opgedaan in de studies zoals beschreven in het eerste gedeelte van dit proefschrift.

## **Geometrie, optica en mechanisch modelleren van de menselijke lens gedurende accommodatie**

### *Veranderingen in geometrie van de lens gedurende accommodatie*

Gedurende accommodatie wordt de lens dikker en neemt de kromming van het voorste en het achterste gedeelte van het centrale gebied toe, hetgeen resulteert in een grotere sterkte. Volgens de Helmholtz-accommodatietheorie (Von Helmholtz, 1855) wordt deze vormverandering veroorzaakt doordat de ciliairspier kleiner in diameter wordt en daardoor de spanning op de zonula fibers verlaagt. Door de verlaging van spanning neemt de lens een dikkere en bollere vorm aan. Echter, het is niet precies bekend of de vormverandering van de lens toe te schrijven is aan de elasticiteit of de samendrukbaarheid van het lensmateriaal.

Een verandering van het oppervlakte van de kapselzak zou erop kunnen wijzen dat de elasticiteit van de kapselzak een belangrijke rol speelt tijdens accommodatie. Aan de andere kant zou een verandering van het lensvolume erop kunnen wijzen dat kompressie in de lens de verandering tijdens accommodatie teweegbrengt. Het doel van het onderzoek zoals beschreven in hoofdstuk 2 was het bepalen van het volume van de lens en het oppervlakte van de kapselzak alsmede het onderzoeken of er een verandering is in deze grootheden tijdens accommodatie. 3D magnetic resonance imaging (MRI) is gebruikt om de 3D vorm van de lens als functie van accommodatie bij vijf gezonde personen te bepalen. De 3D vorm van de lens is beschreven door de dwarsdoorsnedes geometrisch vast te leggen middels vijf fysische parameters. Met deze parametrische geometriebeschrijving zijn de oppervlakte van de kapselzak en het volume van de lens geschat. Scheimpflug-beeldvorming (Dubbelman, Van der Heijde en Weeber, 2005) is gebruikt om de MRI-resultaten te valideren. In overeenstemming met de Helmholtz-accommodatietheorie was er een verkleining van de equatoriale straal van de lens te zien tijdens accommodatie, terwijl de dikte en de kromming van het voorste en achterste gedeelte van de lens toenamen. Tijdens accommodatie vonden we een afname van het oppervlakte maar geen significante verandering in het volume van de lens. Dit geeft aan dat het menselijke lensmateriaal niet-samendrukbaar verondersteld mag worden en elastische vervorming ondergaat. Verder duidt de verandering in oppervlakte op een elastische vervorming van de kapselzak.

3D MRI-metingen verschaffen geen welgedefinieerde, vorm van de embryonische nucleus maar de nucleus is wel volledig en duidelijk zichtbaar met Scheimpflug-beeldvorming. Het is de dikte van de nucleus die het meest verandert gedurende accommodatie in vergelijking met de totale dikte van de lens (Dubbelman, Van der Heijde, Weeber en Vrensen, 2003). In hoofdstuk 3 wordt een nieuwe methode beschreven waarin een parametrische meting van 2D vorm van de menselijke nucleus wordt verkregen uit Scheimpflug afbeeldingen. Bij vijf personen laten de resultaten zien dat gedurende accommodatie de nucleus meer convex werd en dat de centrale dikte toenam terwijl de equatoriale diameter afnam. Deze afname in equatoriale diameter van de nucleus met accommodatie is in overeenstemming met de Helmholtz-accommodatietheorie. Aangenomen dat de nucleus rotatiesymmetrisch is, kan het volume van de nucleus geschat worden door te integreren over de omtrek. Het volume van de nucleus vertoonde geen significante verandering gedurende accommodatie in elk van de proefpersonen.

Derhalve hebben we de conclusie kunnen trekken dat gedurende accommodatie er geen verandering in het volume van de gehele lens of het volume van de embryonische nucleus optreedt, vermoedelijk als gevolg van het feit dat de humane lens uit een niet-samendrukbaar materiaal bestaat met een Poisson-ratio van ongeveer 0.5.

#### *Veranderingen in de brekingsindex van de lens gedurende accommodatie*

Gullstrand (1909) veronderstelde dat de verandering in sterkte van de lens om te kunnen accommoderen niet slechts het gevolg is van veranderingen in lensdikte en kromming van het oppervlak, maar ook zijn oorsprong vindt in veranderingen in de verdeling van de brekingsindex in de lens. Als gevolg daarvan zou er een vergroting van de equivalente brekingsindex gedurende accommodatie moeten zijn. Hoofdstuk 4 beschrijft hoe de theorie van Gullstrand, die zegt dat de equivalente brekingsindex van de humane lens toeneemt gedurende accommodatie, experimenteel is weerlegd. De vorm van het hoornvlies en de lens zijn gemeten met gecorrigeerde Scheimpflug-beeldvorming in een groep van vijf gezonde personen met verschillende accommodatiestimuli. Vervolgens werd met dezelfde accommodatiestimuli aberrometrie gebruikt om objectieve metingen van de accommodatieresponsie en amplitudes te verkrijgen. Na meting van de axiale lengte van het oog was het mogelijk om de equivalente brekingsindex te berekenen met de step-along-methode. Verder werd de geometrie van de nucleus (hoofdstuk 3) afgeleid van de Scheimpflugmetingen om een twee-compartimentenmodel

te construeren, zoals voorgesteld door Gullstrand.

Bij alle vijf personen vonden we geen significante verandering in de equivalente brekingsindex van de lens als functie van accommodatieresponsie. De accommodatieresponsie bleek lager te zijn dan de accommodatiestimulus. Verder bleek het mogelijk te zijn om de optische sterkte van de lens te modelleren, gebaseerd op de geometrie van de cortex en de nucleus. Zowel het één-compartimentmodel als het twee-compartimentenmodel lieten zien dat het mogelijk is om de veranderingen gedurende accommodatie te beschrijven met constante brekingsindices. De brekingsindices van het twee-compartimentenmodel liggen meer in lijn met de fysiologische metingen van de brekingsindex van de humane lens dan de equivalente brekingsindex van het één-compartimentmodel.

Teneinde de equivalente brekingsindex te berekenen, zoals beschreven in hoofdstuk 4, is een website opgezet: [www.eyepower.nl](http://www.eyepower.nl). Op deze website wordt ray-tracing gebruikt om de optica van het oog te visualiseren en is het mogelijk om interactief de geometrie van het oog te veranderen. Tevens is het mogelijk om de sterkte van een geïmplanteerde, monofocale IOL te veranderen teneinde de postoperatieve refractie-afwijking te voorspellen.

#### *Mechanisch modelleren van het accommodatieproces*

Om een accommoderende IOL te ontwerpen is het noodzakelijk om de krachten te kennen die op de lens werken als gevolg van de ciliairspier en de zonula fibers. Echter, de exacte grootte en de richting van deze krachten is onbekend wegens twee redenen. Ten eerste is er nog geen methode of apparaat ontwikkeld dat in staat is om in vivo krachten te meten gedurende accommodatie. Ten tweede dragen de zonula fibers de krachten van de ciliairspier over op de kapselzak, maar er is een gebrek aan informatie over de mechanische eigenschappen, het aantal en de geometrie van deze zonula fibers.

Hoofdstuk 5 beschrijft een nieuwe methode waarin de eindige-elementenmethode is gebruikt om de grootte van de externe kracht te schatten die de lens in een ongeaccomodeerde vorm van een typische 29-jarige humane lens brengt. Teneinde de invloed van de voorste, achterste en centrale zonula fibers aangrijpingspunten te onderzoeken zijn drie modellen met verschillende configuraties geconstrueerd. Alle drie de configuraties bleken in staat te zijn om de benodigde accommodatieve veranderingen in de lens te bewerkstelligen. De configuratie van de zonula fibers aangrijpingspunten

had geen significante invloed op de grootte van de externe kracht. Gebaseerd op de materiaaleigenschappen beschreven in de literatuur is de geschatte gesommeerde nettokracht voor elk van de drie modellen ongeveer 0.08 N.

Het doel van de studie zoals beschreven in hoofdstuk 6 was het bepalen van de kracht op de lens als gevolg van het accommoderen op verschillende leeftijden en om uit te zoeken of de kracht verandert in de loop van het leven. In dit hoofdstuk wordt de methode uit hoofdstuk 5 gebruikt om de kracht op de lenzen van 11, 29 en 45-jaar oude menselijke ogen te schatten. Tevens was de parametrische vorm van de nucleus, afgeleid in hoofdstuk 3, meegenomen in de simulaties tezamen met de nieuwe materiaaleigenschappen zoals recent beschreven in de literatuur. De kracht op de lens bleek behouden gedurende het ouder worden, met slechts een kleine verhoging tot 0.06 N. Concluderend, het behoud van de nettokracht geleverd door de ciliair spier geeft aan dat de oorzaken van presbyopie voornamelijk toegeschreven moeten worden aan veranderingen in de lens. Het behoud van de accommodatieve kracht als functie van leeftijd is bruikbaar als referentie voor de ontwikkeling van een accommoderende kunstlens die accommodatie herstelt.

### **Ontwikkeling van een accommoderende kunstlens**

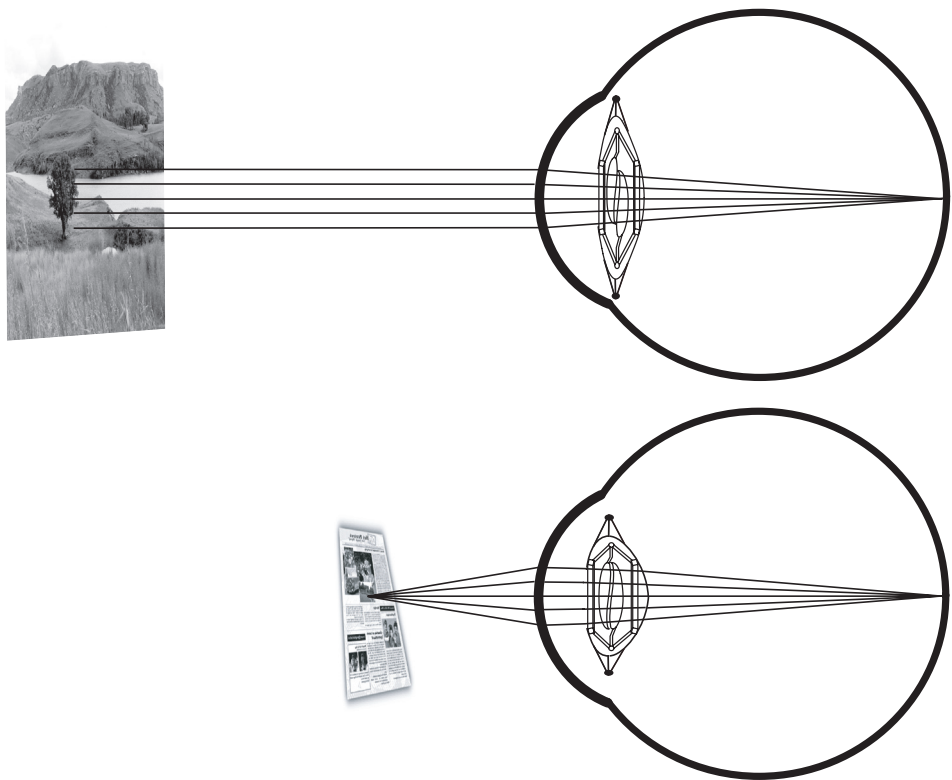
Het eerste gedeelte van dit proefschrift beschreef hoe we meer kennis hebben verkregen over de geometrie, brekingsindex en de mechanica van het menselijke accommodatieproces. We zijn in staat geweest om deze kennis aan te wenden en een methode te ontwikkelen om accommodatie te herstellen. Het tweede deel van het proefschrift richt zich dan ook op de ontwikkeling van een accommoderende kunstlens die voldoet aan de eisen voor een brilonafhankelijke oplossing voor staar, ametropie en presbyopie.

Hoofdstuk 7 beschreef de ontwikkeling van een accommoderende kunstlens ('de Turtle-lens') met een roterend focuseringsmechanisme en een mechanisch frame dat zou kunnen werken binnen de marges van de ciliairspiersamentrekking. Het conceptontwerp was optisch en mechanisch geoptimaliseerd voor een typisch 60 jaar oud humaan oog. Ray-tracing liet zien dat de modulatie transferfunctie (MTF) van de Turtle-lens in verschillende accommodatietoestanden niet in grote mate afweek van de MTF van een monofocale kunstlens. We produceerden prototypes om de mechanische prestaties in een varkensoog te testen, gebruikmakend van een lensrekapparaat dat de beweging van de humane ciliairspier nabootste. Veranderingen in focale lengte gedurende het rekken zijn bepaald door middel van het traceren van



laser stralen via video-opnames. Gedurende de rekeperimenten bereikte het prototype van de Turtle-lens een accommodatie van 8 D, overeenkomstig een leesafstand van 16 cm.

Concluderend kan aan de meeste van de eisen die gesteld worden aan een bril-onafhankelijke, accommoderende kunstlens worden voldaan. Het mechanische frame, in combinatie met het roterende-focusprincipe, kan gebruikt worden om een kunstlens te ontwikkelen die accommodatie herstelt met een grote en voorspelbare accommodatie-amplitude. Door stop nokken te gebruiken kan de basis sterkte gevarieerd worden in stappen van 0.5 D,



*Figure 2 Concept van de accommoderende Turtle lens: kracht en verplaatsing van de ciliair spier worden gebruikt om een frame te vervormen, de vervorming van het frame zorgt vervolgens voor een rotatie van twee lenzen. Door rotatie van de twee lenzen verandert de gezamenlijke optische sterkte en is het mogelijk om zowel veraf als dichtbij te focussen*

afhankelijk van de benodigde refractie-uitkomst van de patiënt. Astigmatisme en hogere-ordeafwijkingen zoals sferische aberratie zouden gecompenseerd kunnen worden door het optische ontwerp. Echter, zowel het mechanische als het optische ontwerp hebben verdere optimalisatie nodig om de optische kwaliteit en de functionaliteit van een dergelijke accommoderende kunstlens te verbeteren.

De Turtle-lens is ontwikkeld in samenwerking met Advanced Medical Optics Inc., die de rechten hebben op het intellectueel eigendom. Hoofdstuk 8 presenteert de aanvraag voor een patent met de diverse principes en verschillende uitvoeringsvormen van het nieuwe accommoderende-kunstlensconcept.

#### *Referentie lijst*

Dubbelman, M., Van der Heijde, G. L., Weeber, H. A., and Vrensen, G. F. (2003). Changes in the internal structure of the human crystalline lens with age and accommodation. *Vision Research*, 43, 2363-2375.

Dubbelman, M., Van der Heijde, G. L., and Weeber, H. A. (2005). Change in shape of the aging human crystalline lens with accommodation. *Vision Research*, 45, 117-132.

Gullstrand, A. (1909). Appendix II: Procedure of the rays in the eye. Imagery—laws of the first order. *Helmholtz's Handbuch der Physiologischen Optik* (Vol. 1) (3rd ed.) (English translation edited by J. P. Southall, Optical Society of America, 1924).

Von Helmholtz, H. (1855). *Über die accommodation des Auges*. *Albrecht von Graefe's Arch für Ophthalmologie*, 1, 1-74.



