

**Diplomarbeit**

**Funktionelle Ergebnisse nach  
Small Incision Lenticule Extraction**

eingereicht von

**Julia Marie Ehrenecker**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts-Augenklinik**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Gernot Steinwender**

und

**Priv.-Doz. Dr. med. univ. Ewald Lindner**

Graz, Mai 2018

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 27.05.2018*

*Julia Marie Ehreucker eh.*

# Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meines Studiums begleitet, unterstützt und zu dieser Arbeit motiviert haben.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer, Dr. med. univ. Gernot Steinwender, für die engagierte und kompetente Betreuung und Aufarbeitung dieser Arbeit. Vielen Dank für Ihre wegweisende Hilfestellung, Zuverlässigkeit und immer freundliche und motivierende Art.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Priv.-Doz. Dr. med. univ. Ewald Lindner für die Begutachtung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, die immer ermutigend hinter mir stehen und mir durch ihre finanzielle Unterstützung eine wunderschöne Studienzeit ermöglicht haben. Vielen Dank auch an meine große Schwester, auf deren Rat ich mich immer verlassen kann.

Ein großer Dank gilt meiner besten Freundin Tamara, für ihre kreativen und konstruktiven Beiträge in allen Lebenslagen und die unermüdlichen Korrekturen dieser Arbeit. Danke für deine langjährige Freundschaft und dass ich immer auf dich zählen kann!

Außerdem möchte ich mich bei meinen Studienkolleginnen - Kathrin, Laura, Kati und Katrin - bedanken. Gemeinsam haben wir das Studium gemeistert und sind dabei Freundinnen fürs Leben geworden. Ihr habt die Zeit in Graz zu etwas ganz Besonderem gemacht. Vielen Dank dafür!

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) ist eine neue Methode der refraktiven Hornhautchirurgie zur dauerhaften Korrektur von Myopie und myopem Astigmatismus. Zur Verringerung der zentralen Hornhautbrechkraft wird dabei mittels eines Femtosekundenlasers ein intrastromaler Lentikel erzeugt, der anschließend durch eine 4 mm große Öffnung entfernt wird. Um die Effektivität, Sicherheit und Vorhersagbarkeit der neuen Methode zu ermitteln, wurden die funktionellen Ergebnisse der ersten an der Universitäts-Augenklinik Graz mit SMILE behandelten Augen ausgewertet und mit der aktuellen Literatur verglichen.

**Methoden:** Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung der prä- und postoperativen Daten aller PatientInnen, die sich einer komplikationslosen SMILE-Operation unterzogen haben. Folgende PatientInnen-Charakteristika wurden erhoben: unkorrigierte (UDVA) und korrigierte (CDVA) Distanzsehschärfe, sphärisches Äquivalent (MRSE), refraktiver Astigmatismus (RA). Weiters wurden mittels Scheimpflugaufnahme der mittlere Keratometriewert (K-Wert), die zentrale Hornhautdicke und die kornealen Aberrationen höherer Ordnung (RMS HOA) ermittelt.

**Ergebnisse:** Eingeschlossen wurden 94 Augen von 48 PatientInnen mit einem mittleren Alter von  $34.8 \pm 8.8$  (19 bis 60) Jahren. 74% der behandelten Augen erzielten 3 Monate nach der Operation einen unkorrigierten Fernvisus (UDVA) von 1.0 (Snellen 20/20) oder besser. Bei 63% der Augen blieb die CDVA unverändert und bei 19% der Augen kam es zu einer Zunahme der CDVA um eine Zeile. Das MRSE lag postoperativ bei  $0.00 \pm 0.30$  Dioptrien (-1.38 bis +1.00 D) und 90% der Augen lagen innerhalb  $\pm 0.50$  D der Zielrefraktion. Der postoperative RA betrug bei 94% der Augen  $\leq 0.50$  D und bei 97% der Augen  $\leq 1.00$  D. Durch die Operation kam es zu einem mittleren Anstieg des RMS HOA um  $0.39 \mu\text{m}$ .

**Fazit:** Die Ergebnisse der ersten an der medizinischen Universität Graz mit SMILE behandelten Augen sprechen für eine sichere, genaue und effektive Technik zur Behandlung von Myopie und myopem Astigmatismus.

## Abstract

**Introducion:** Small incision lenticule extraction (SMILE) is a new procedure in corneal refractive surgery for permanent correction of myopia and myopic astigmatism.

To decrease the mean refraction of the cornea, a femtosecond laser is used to create an intrastromal lenticule that is mechanically removed through a 4 mm wide corneal incision.

The functional results of the first eyes treated with SMILE surgery at the Department of Ophthalmology at the Medical University of Graz were analysed and compared with those in current literature to evaluate the efficacy, safety and predictability of the new procedure.

**Methods:** The preoperative and postoperative results of all patients treated uneventfully with SMILE surgery were reviewed retrospectively. Visual outcome parameters included uncorrected (UDVA) and corrected distance visual acuity (CDVA), manifest refractive spherical equivalent (MRSE) and refractive astigmatism (RA). Scheimpflug-derived videokeratographic outcome parameters included mean keratometry value (K-value), central corneal thickness, root-mean-square of higher order aberrations (RMS HOA).

**Results:** 94 eyes of 48 patients with a mean age of  $34.8 \pm 8.8$  (19 to 60) years were included. Three months after treatment, 74% of the treated eyes had a postoperative UDVA of 1.0 (Snellen 20/20) or better. 63% of the eyes showed no change in CDVA and 19% of the eyes gained one line of CDVA. The postoperative MRSE was  $0.00 \pm 0.30$  diopters (-1.38 to +1.00 D) and 90% of the eyes were within  $\pm 0.50$  D of the target refraction. The postoperative RA was  $\leq 0.50$  D for 94% of the treated eyes and  $\leq 1.00$  D for 97% of the treated eyes.

**Conclusion:** The results of the first eyes treated with SMILE at the Department of Ophthalmology at the Medical University of Graz suggest that SMILE is a safe, predictable and efficient method for the treatment of myopia and myopic astigmatism.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	x
1 Einleitung .....	1
1.1 Refraktionsfehler .....	1
1.1.1 Myopie.....	1
1.1.2 Hypermetropie .....	3
1.1.3 Presbyopie .....	3
1.1.4 Astigmatismus .....	4
1.1.5 Aberrationen höherer Ordnung.....	4
1.1.6 Funktionsprüfung .....	7
1.1.6.1 Visusprüfung.....	7
1.2 Refraktive Hornhautchirurgie .....	8
1.2.1 Anatomische Grundlagen .....	10
1.2.1.1 Die Hornhaut.....	10
1.2.2 Technische Grundlagen .....	12
1.2.2.1 Excimerlaser.....	12
1.2.2.2 Femtosekundenlaser .....	13
1.2.3 Oberflächenbehandlungen .....	15
1.2.4 LASIK und Femto-LASIK .....	16
1.2.5 Small Incision Lenticule Extraction (SMILE).....	18
1.2.5.1 Geschichtlicher Überblick.....	18
1.2.5.2 Eine neue Technik.....	20
1.2.5.3 Refraktive Ergebnisse .....	25
1.2.5.4 Postoperative Hornhautsensibilität und Augentrockenheit.....	26
1.2.5.5 Korneale Biomechanik.....	28
1.2.5.6 Komplikationen.....	29
1.2.5.7 Möglichkeiten der Nachbehandlung .....	31

1.2.5.8	Mögliche zukünftige Entwicklungen .....	31
2	Methoden .....	33
2.1	PatientInnen .....	33
2.2	Präoperative Untersuchungen .....	33
2.2.1	Korneale Tomographie und Scheimpflug-Technik .....	33
2.2.2	Spaltlampenbiomikroskopie und Fundoskopie .....	35
2.2.3	Refraktionsbestimmung .....	36
2.3	Operationstechnik .....	36
2.4	Medikamentöse Nachbehandlung .....	37
2.5	Postoperative Untersuchungen .....	37
3	Ergebnisse .....	38
3.1	Präoperative PatientInnen-Charakteristika .....	38
3.2	Refraktive Ergebnisse .....	39
3.2.1	Effektivität .....	40
3.2.2	Sicherheit .....	41
3.2.3	Genauigkeit der sphärischen Korrektur .....	42
3.2.4	Genauigkeit der astigmatischen Korrektur .....	44
3.2.5	Aberrationen höherer Ordnung .....	45
4	Diskussion .....	46
5	Literaturverzeichnis .....	50

## Glossar und Abkürzungen

D	Dioptrien
RA	Refraktiver Astigmatismus
RMS	Root Mean Square
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LASEK	Laser-assisted-subepithelial Keratectomy
FS-LASIK	Femtosekundenlaser-geführte Laser-in-situ-Keratomileusis
PRK	Photorefraktive Keratektomie
SMILE	Small Incision Lenticule Extraction
RLA	Refraktiver Linsenaustausch
pIOL	Phake Intraokularlinse
ReLex	Refraktive Lentikelextraktion
LRI	Limbale relaxierende Inzision
AK	Arkuate Keratotomie
FLEx	Femtosecond Lenticule Extraction
UDVA	Unkorrigierte Distanzsehschärfe
CDVA	Korrigierte Distanzsehschärfe
MRSE	Mittleres refraktives sphärisches Äquivalent
K-Value	Mittlerer Krümmungswert der Hornhaut
HOA	Aberrationen höherer Ordnung
RMA HOA	Root Mean Square-Wert der Aberrationen höherer Ordnung

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Koma: (a) Verlauf der Lichtstrahlen und der Wellenfront, aberrierte Lichtstrahlen sind rot gezeichnet. (b) Seheindruck beim Anblick einer punktförmigen Lichtquelle. [ <i>Übernommen aus Bühren J., Kohnen T. - Anwendung der Wellenfrontanalyse in Klinik und Wissenschaft; Ophthalmologie 2007.(5)</i> ] .....	5
<b>Abbildung 2:</b> Sphärische Aberration: (a) Verlauf der Lichtstrahlen und der Wellenfront, aberrierte Lichtstrahlen sind rot gezeichnet. (b) Seheindruck beim Anblick einer punktförmigen Lichtquelle. [ <i>Übernommen aus Bühren J., Kohnen T. - Anwendung der Wellenfrontanalyse in Klinik und Wissenschaft; Ophthalmologie 2007.(5)</i> ] .....	6
<b>Abbildung 3:</b> Histologischer Aufbau der Hornhaut. [ <i>Mit der Erlaubnis von Springer Nature übernommen aus: Kohnen T - Refraktive Chirurgie, S.17, Springer, Copyright 2011(2)</i> ] .....	11
<b>Abbildung 4:</b> Schnittführung bei SMILE.[ <i>Übernommen aus Reinstein DZ., Archer TJ, Gobbe M. - Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new rervative surgery technique and clinical outcomes, Eye and Vision 2014, S.3(33)</i> ] .....	22
<b>Abbildung 5:</b> Laserzentrierung.....	23
<b>Abbildung 6:</b> Lenticule Cut und Lenticule Side Cut.....	23
<b>Abbildung 7:</b> Cap cut und Cap opening incision. ....	23
<b>Abbildung 8:</b> Präparieren der stromalen Tasche.....	24
<b>Abbildung 9:</b> Lentikeldissektion. ....	24
<b>Abbildung 10:</b> Lentikelentfernung.....	24
<b>Abbildung 11:</b> Höhenkarte der Hornhautvorderfläche.....	34
<b>Abbildung 12:</b> Höhenkarte der Hornhauatrückfläche.....	34
<b>Abbildung 13:</b> Sagittale Krümmungskarte der Hornhautvorderfläche .....	35
<b>Abbildung 14:</b> Hornhautdickenkarte.....	35
<b>Abbildung 15:</b> Effektivität: Präoperative korrigierte Distanzsehschärfe versus postoperative unkorrigierte Distanzsehschärfe.....	40
<b>Abbildung 16:</b> Sicherheit: Veränderungen der korrigierten Distanzsehschärfe drei Monate postoperativ .....	41
<b>Abbildung 17:</b> Genauigkeit der sphärischen Korrektur: Präoperativ erwartetes Sphärisches Äquivalent versus postoperativ erreichtes Sphärisches Äquivalent.....	42
<b>Abbildung 18:</b> Genauigkeit der sphärischen Korrektur: Postoperatives Sphärisches Äquivalent .....	43

**Abbildung 19:** Genauigkeit der astigmatischen Korrektur: Präoperativer refraktiver Astigmatismus versus postoperativer refraktiver Astigmatismus ..... 44

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Präoperative PatientInnen-Charakteristika .....	38
<b>Tabelle 2:</b> Postoperative PatientInnen-Charakteristika .....	39

# 1 Einleitung

## 1.1 Refraktionsfehler

Die Hälfte aller Erwachsenen in Europa ist von Refraktionsfehlern betroffen.(1) Die Ursache für die Fehlsichtigkeit (Ametropie) ist meist ein Missverhältnis zwischen Brechwert und Achsenlänge des Auges. Ist das Auge zu lang oder zu kurz gebaut, spricht man von einer Achsenametropie. Seltener handelt es sich um eine Brechwertametropie, bei der die Hornhaut zu stark oder zu schwach gekrümmt ist oder die Brechkraft der Linse vom Durchschnittswert abweicht. Astigmatismus und Aberrationen höherer Ordnung sind komplexere Abbildungsfehler und finden ihren Ursprung ebenfalls in Linse und Hornhaut. Die meisten Menschen sind jedoch von einer Kombination der genannten Refraktionsfehler, also von gemischten Fehlsichtigkeiten betroffen. Dem kann temporär mit Brillengläsern oder Kontaktlinsen abgeholfen werden. Eine dauerhafte Korrektur ermöglichen Methoden der refraktiven Chirurgie.(2)

### 1.1.1 Myopie

Um ein entferntes Objekt scharf wahrnehmen zu können, muss der Brennpunkt der parallel einfallenden Lichtstrahlen auf der Netzhaut liegen. Der Fernpunkt befindet sich beim emmetropen (rechtsichtigen) Auge im Unendlichen. Liegt eine Myopie (Kurzsichtigkeit) vor, vereinigen sich die parallel einfallenden Lichtstrahlen im Brennpunkt vor der Netzhaut und der Fernpunkt liegt im Endlichen. Um ein scharfes Bild zu erreichen, muss das Objekt in den Fernpunkt, also näher zum Auge hin, gebracht werden. Meist liegt eine sog. Achsenmyopie vor, d.h. dass bei physiologischer Brechkraft von Linse und Hornhaut die Achsenlänge des Bulbus zu lang ist. Eine Verlängerung des Auges um nur 0,1 mm verursacht eine messbare Verringerung der Sehkraft.(3)

Seltener liegt eine Brechungsmyopie mit zu steilen Hornhautradien bei normaler Augenachsenlänge vor. Auch eine Sklerosierung der Linse (myopisierende Kernkatarakt) kann eine Myopie im Alter verschulden.(2)

Kurzsichtigkeit wird mit Konkavlinen, die die Gesamtbrechkraft des Auges reduzieren, korrigiert. Die Stärke des Sehbehelfs wird in negativen Dioptrien (D) angegeben.(2)

In Europa sind etwa 270 Millionen Menschen von Myopie betroffen. Kurzsichtigkeit ist damit der häufigste Refraktionsfehler mit stetig steigender Prävalenz. In einer rezenten

Metaanalyse wurde die Prävalenz von Refraktionsfehlern bei 15 bevölkerungsbasierten Kohorten im Zeitraum von 1990 bis 2013 untersucht.(1) Insgesamt waren mehr als 61.000 Menschen im Alter von 44 bis 81 Jahren in diese Studie eingeschlossen. Myopie wurde dabei mit  $\leq -0.75$  D und hochgradige Myopie mit  $\leq -6.0$  D definiert. Die altersstandardisierte Prävalenz für Myopie in Europa beträgt demnach 30.6%. Es lässt sich eine sehr hohe Prävalenz bei der jungen Population beobachten und eine sinkende Prävalenz in der älteren Generation. So beträgt die Prävalenz für Myopie der 25-29-Jährigen 47.2%. Verglichen mit der Kohorte zwischen 55 und 59 Jahren mit einer Prävalenz von 27.5% ist die Häufigkeit bei der jüngeren Generation fast doppelt so hoch. Circa 20 Millionen Menschen sind in Europa von hochgradiger Myopie betroffen, die junge Generation mit 3-5% etwas häufiger als die ältere mit 1-2%.(1)

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder verschiedenen europäischen Regionen festgestellt.(1)

Nachdem die steigende Prävalenz vermehrt bei jungen Erwachsenen zu beobachten ist, wurde in einer weiteren Metaanalyse untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Myopie, Altersgruppe und abgeschlossener Ausbildungsstufe besteht, da Myopie häufig mit dem Bildungsstand assoziiert wird.(4) In diese Metaanalyse wurden 13 Studien mit 60.125 ProbandInnen inkludiert. Es zeigte sich, dass 45-49-Jährige mit abgeschlossener höherer Ausbildung (51.4%) eine doppelt so hohe Prävalenz für Myopie aufweisen als jene, die nur die Grundschule besucht haben (26.3%). Im Jahr 1960 geborene Menschen mit höherer Ausbildung haben mit 40.2% sogar ein viermal höheres Risiko, eine Myopie zu haben, als jene, die 1920 geboren wurden und nur eine Grundschulausbildung erhalten haben (mit 10.7% Prävalenz für Myopie).(4)

Somit werden als Ursache für Myopie neben einer großen genetischen Komponente auch Veränderungen in der Bildungssituation in den letzten Jahrzehnten als Risikofaktor angenommen. Vermehrte Arbeit am Computer, längere Schultage, lange intensive Lernnachmittage und weniger Aktivitäten an der frischen Luft und im Tageslicht werden als begleitende Faktoren für die steigende Häufigkeit von Kurzsichtigkeit gesehen.(3,4)

Auch Komplikationen, die vor allem bei sehr hoher Myopie auftreten - dazu zählen die myope Makulopathie sowie das Auftreten einer Netzhautablösung - kommen immer häufiger vor und bedeuten eine Belastung für das Gesundheitssystem.(2,4)

### **1.1.2 Hypermetropie**

Bei Hypermetropie (Weitsichtigkeit) vereinigen sich die parallel einfallenden Lichtstrahlen hinter der Netzhaut und der virtuelle Fernpunkt liegt im Endlichen hinter dem Auge. Um ein Objekt scharf wahrnehmen zu können, muss die Entfernung zum Auge vergrößert werden.(2)

Meist handelt es sich um eine Achsenhyperopie – die Achslänge des Bulbus ist bei physiologischer Brechkraft der Hornhaut zu kurz. Selten liegt eine Brechungsametropie vor - bei normaler Bulbuslänge ist die Hornhaut zu flach gekrümmt. Die vorliegende Defokussierung kann bis zu einem gewissen Grad durch Akkommodation, eine ziliarmuskelinduzierte Zunahme der Linsenkonvexität zur Fokussierung des Auges auf nahe Entfernungen, ausgeglichen werden. Als erste Anzeichen der Weitsichtigkeit werden deshalb häufig durch die ständige Muskelanstrengung entstehende Kopfschmerzen und rasche Ermüdbarkeit der Augen, sogenannte asthenope Beschwerden, bemerkt.(2)

Korrigiert wird Hypermetropie mit Konvexlinsen mit positiven Dioptrien, die die Gesamtbrechkraft des Auges erhöhen.(2)

Die Prävalenz von Hypermetropie liegt bei der europäischen Bevölkerung bei 25.2%. Im Alter von 25-29 Jahren sind 6.4% von Weitsichtigkeit betroffen. Etwas höher liegt die Prävalenz für 55-59-Jährige mit 31.2%. Mit dem 75. Lebensjahr wird wieder ein Rückgang der Hyperopie-Prävalenz beobachtet. Außerdem sind Frauen häufiger betroffen als Männer.(1)

### **1.1.3 Presbyopie**

Bei Presbyopie, umgangssprachlich „Altersweitsichtigkeit“, handelt es sich um den Verlust der Akkommodationsfähigkeit im Alter. Um ein Objekt in der Ferne scharf zu sehen, muss der Ziliarmuskel des Auges erschlaffen, damit die Zonulafasern in Spannung übergehen und die Linse abgeflacht wird. Umgekehrt führt eine Anspannung der Zonulafasern und eine Entspannung des Ziliarmuskels zu einer runden Linsenkrümmung. Durch die Brechkraftzunahme können Gegenstände in der Nähe scharf eingestellt werden. Bereits im Jugendalter beginnt der Elastizitätsverlust der Linse und im Laufe des Lebens verhärtet die Linsensubstanz zunehmend. Ab dem siebten Lebensjahrzehnt kommt es zu einem vollständigen Verlust der Nahanpassungsfähigkeit. Eine Presbyopie kann gleich wie eine Hypermetropie mit Konvexlinsen mit positiven Dioptrien korrigiert werden.(2)

### **1.1.4 Astigmatismus**

Beim Astigmatismus (Stabsichtigkeit) werden einfallende Lichtstrahlen nicht zu einem Brennpunkt gebündelt, sondern zu einer Linie. Grund dafür ist, dass der senkrechte und der waagrechte Meridian (Hauptschnitt) der Hornhaut ungleiche Brechwerte aufweisen und die Lichtstrahlen in verschiedenen Abständen zur Netzhaut zusammenführen. Die Hornhaut ist nicht sphärisch geformt, wie die Oberfläche einer Kugel, sondern torisch, wie das „Käppchen“ eines Torus. Bei der häufigeren Form des Astigmatismus, dem Astigmatismus rectus, bricht der senkrechte Meridian stärker als der waagrechte. Bricht dagegen der waagrechte Meridian stärker als der senkrechte, spricht man von einem Astigmatismus inversus. Mit der Brechwertdifferenz der beiden Hauptschnitte kann man die Stärke des Astigmatismus berechnen. Eine Verbindung von Astigmatismus mit einem sphärischen Refraktionsfehler ist häufig.(2)

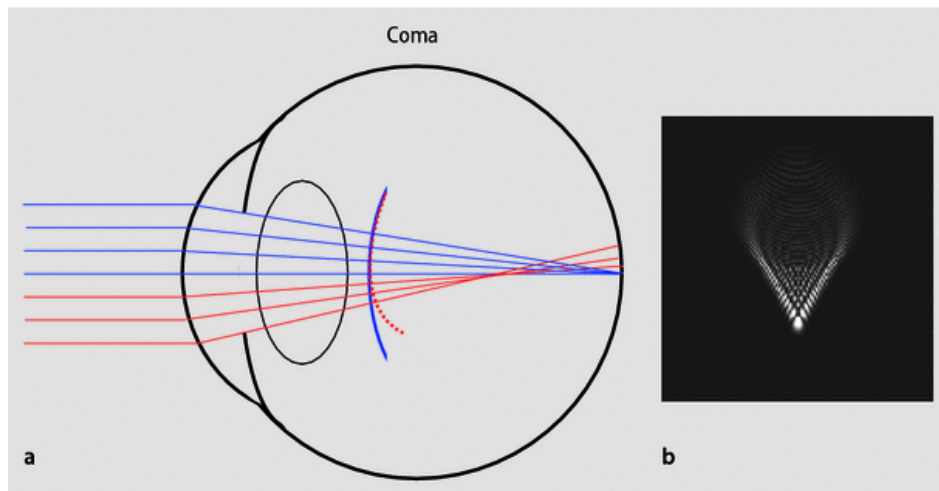
Korrigiert wird ein Astigmatismus mit torischen Gläsern, deren zerstreue Achse den stärker brechenden Meridian abschwächen soll. Die Stärke der Korrektur kann mit Minuszylindern und negativen Werten oder Pluszylindern und positiven Werten angegeben werden. Die entsprechende Achse wird in Grad (TABO-Schema - waagrechte Achse gleich 0°) angeführt.(2)

Die Prävalenz von Astigmatismus von  $\geq 1$  D in Europa liegt bei 23.9%. Die Altersverteilung ist ausgeglichen, nur über 65-Jährige weisen eine etwas höhere Prävalenz auf mit 51.1%. Auffällig ist, dass Männer um 3.8% häufiger betroffen sind als Frauen.(1)

### **1.1.5 Aberrationen höherer Ordnung**

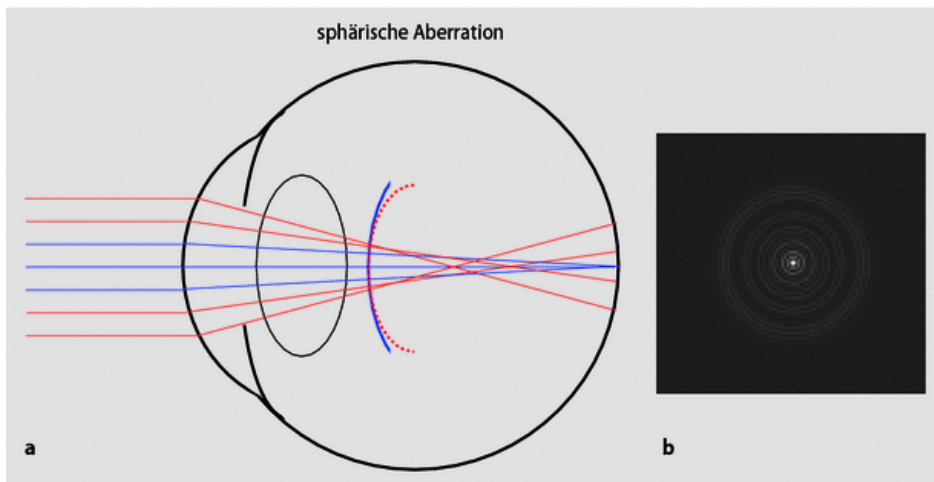
Zur mathematischen Analyse von Abbildungsfehlern (Aberrationen) werden diese Aberrationen entsprechend ihrer Komplexität in unterschiedliche Ebenen, die sogenannten Ordnungen, eingeteilt. Bei den bisher beschriebenen Brechkraftfehlern (Myopie, Hyperopie, Astigmatismus) handelt es sich um Aberrationen 1. und 2. Ordnung, die zusammenfassend als Aberrationen niedriger Ordnung bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu lassen sich Aberrationen höherer Ordnung nicht mit geschliffenen Gläsern ausgleichen. Zu den relevanten Aberrationen höherer Ordnung zählen Koma und sphärische Aberration. (5)

Koma bedeutet, dass ein Lichtpunkt nicht punktförmig wahrgenommen wird, sondern mit einem Schweif wie ein Komet. Grund für die aberrierten Lichtstrahlen ist dabei eine asymmetrische Streuung des Brechwertes entlang der optischen Achse. Eine nennenswerte Koma gehört zu den Komplikationen nach Keratoplastik, deszentrierten Excimer-Ablationen und radiärer Keratotomie mit Narbenbildung. Auch ein Keratokonus verursacht eine Koma.(2)



**Abbildung 1:** Koma: (a) Verlauf der Lichtstrahlen und der Wellenfront, aberrierte Lichtstrahlen sind rot gezeichnet. (b) Seheindruck beim Anblick einer punktförmigen Lichtquelle. [Übernommen aus Bühren J., Kohnen T. - Anwendung der Wellenfrontanalyse in Klinik und Wissenschaft; Ophthalmologie 2007.(5)]

Sphärischen Aberrationen (Öffnungsfehler) können nach refraktiver Hornhautchirurgie, bei Kernkatarakt oder pseudophaken Augen vorkommen. Ein Lichtpunkt wird mit einem Halo wahrgenommen und Objekte werden unscharf und verschleiert gesehen. Der Grund dafür ist, dass die Brechung rund um die Pupille stärker oder schwächer ist als im Zentrum und es dadurch zu einer unscharfen Überlagerung des Bildes kommt. Ihr Einfluss steigt mit zunehmender Pupillengröße.(2)



**Abbildung 2:** Sphärische Aberration: (a) Verlauf der Lichtstrahlen und der Wellenfront, abberrierte Lichtstrahlen sind rot gezeichnet. (b) Seheindruck beim Anblick einer punktförmigen Lichtquelle. [Übernommen aus Bühren J., Kohnen T. - Anwendung der Wellenfrontanalyse in Klinik und Wissenschaft; Ophthalmologe 2007.(5)]

Um Aberrationen höherer Ordnung objektiv messen und quantifizieren zu können, vermisst man den sogenannten Wellenfrontfehler. Die elektromagnetischen Wellen des Lichts treffen sich in einem Punkt gleicher Phase und bilden eine auf den Lichtstrahl im  $90^\circ$  Winkel stehende Fläche – die Wellenfront. Ein Wellenfrontfehler bedeutet eine Abweichung vom optimalen System, die das retinale Bild in seiner Qualität schwächt. Auch der Pupillendurchmesser spielt dabei eine wichtige Rolle. Wellenfrontaberrationen beeinträchtigen dabei vor allem die Bildqualität bei Pupillen mit großem Durchmesser. Ist die Pupille klein, wirkt sich hingegen das Phänomen der Beugung stärker auf die Qualität des Gesehenen aus als die Aberrationen.(2)

Mit Hilfe von Aberrometern und mathematischen Funktionen – den Zernike-Polynomen – wird der Wellenfrontfehler gemessen. Zur Quantifizierung des Wellenfrontfehlers wird häufig der in  $\mu\text{m}$  angeführte RMS (root mean square) -Wert verwendet. Eine ideale Wellenfront weist einen RMS-Wert von 0 auf, während ein hoher RMS-Wert auf eine starke Wellenfrontdeformation hindeutet. Der RMS-Wert von Aberrationen höherer Ordnung wird verwendet, um die optische Qualität eines korrigierten Auges zu beurteilen, da er auf schwere Aberrationen höherer Ordnung hinweisen kann.(5)

So können durch die Wellenfrontanalyse subjektiv wahrgenommene, unerwünschte Nebenwirkungen nach refraktiver Hornhautchirurgie objektiv quantifiziert werden.(2,6)

### **1.1.6 Funktionsprüfung**

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle sowie vor und nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen wird eine Funktionsprüfung, insbesondere eine Prüfung der Sehschärfe (Visus), durchgeführt. Des Weiteren werden psychophysische Testverfahren verwendet, um weitere Funktionen wie Kontrastempfindlichkeit, Lichtstreuung, Gesichtsfeld und Farbempfindung zu prüfen. Auf die Ergebnisse wirken sich nicht nur Beschaffenheit von Netzhaut und Sehnerven aus, sondern auch verschiedene persönliche Faktoren, wie die individuelle Reizverarbeitung, Intellekt und Konzentrationsfähigkeit. Um Störgrößen bei den Testungen zu minimieren, sollten alle Funktionsprüfungen unter standardisierten Bedingungen abgehalten werden.(2)

#### **1.1.6.1 Visusprüfung**

Der Visus definiert das Auflösungsvermögen des Auges. Er beschreibt den kleinsten Abstand zweier Punkte, die noch getrennt voneinander wahrgenommen werden können. Der Visuswert kann als dekadischer Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Winkels (log MAR) angeführt werden. Beim Snellenvisus wird die Sehschärfe in Form eines Bruchs angegeben. Die Normentfernung, bei der mit einem Visus von 1.0 zwei Punkte noch getrennt voneinander wahrgenommen werden können, steht im Nenner, die tatsächliche Entfernung im Zähler. Außerdem kann der Visus auch als Dezimalzahl angegeben werden. Nicht nur Aberrationen, Streuung und Beugung haben Einfluss auf den Visus, sondern auch die Verarbeitung auf neuronaler Ebene. Die maximale Sehschärfe beträgt zwischen 2.0 und 2.5 und wird durch die Dichte der Photorezeptoren bestimmt.(2)

Zur Visusprüfung werden Sehzeichen verwendet: Buchstaben, Zahlen oder standardisierte Sehzeichen wie das Landolt-C und das Snellen-E werden auf Sehzeichentafeln dargestellt. In der Praxis wird meist der Hochkontrast-Visus zur Funktionsprüfung verwendet. Die Visusprüfung erfolgt mit (korrigierter Visus) oder ohne Brille (unkorrigierter Visus) beziehungsweise Kontaktlinsen. Um die Funktion des Auges vollständig zu beurteilen, reicht der Visuswert allein jedoch nicht aus, da Kontrast, Gegenlicht und Objektentfernung im täglichen Leben häufig variieren können.(2)

Beim Nahvisustest kann je nach verwendeter Prüftafel nicht nur die Sehschärfe, sondern auch die Lesegeschwindigkeit und die kritische Schriftgröße gemessen werden.(7) Die

typische Leseentfernung beim Nahvisustest beträgt zwischen 30 und 40 cm. Wird diese auf 70-100 cm erweitert, spricht man vom Intermediärvisus, der z.B. die Sehschärfe in Computerdistanz widerspiegelt. Der Nahvisustest kommt vor allem bei Vorliegen einer Presbyopie zum Einsatz.(2)

Ein weiterer Aspekt der Funktionsprüfung des visuellen Systems ist die Evaluierung der Kontrastempfindlichkeit. Die Kontrastempfindlichkeit beschreibt die Fähigkeit, verschiedene Helligkeitsstufen zu unterscheiden. Die Messung von Hochkontrast-Visus und Kontrastsensitivität bei verschiedenen Umgebungsleuchtdichten ist bedeutsam zur Beurteilung der optischen Qualität nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen. Für die Beurteilung der Kontrastsensitivität stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, wobei meist der Pelli-Robson-Test angewendet wird.(2,8)

## **1.2 Refraktive Hornhautchirurgie**

Die refraktive Chirurgie umfasst zahlreiche chirurgische Methoden zur dauerhaften Korrektur einer Fehlsichtigkeit durch eine Modifikation der Brechkraft des Auges. Das Tragen von Brillen oder Kontaktlinsen soll nach einem refraktiv-chirurgischen Eingriff nicht mehr nötig sein.(9)

1890 wurden an Tieren zum ersten Mal refraktiv-chirurgische Eingriffe erprobt. In Japan wurden 1935 die ersten Myopie-Korrekturen durchgeführt, die jedoch auf Grund großer Endothelschädigungen und Hornhautdekomensation scheiterten. Erst 1972 wurde die radiäre Keratotomie an mehreren tausenden kurzsichtigen ProbandInnen erfolgreich zum Einsatz gebracht. Dabei wurden mehrere tiefe Einschnitte in der peripheren Hornhaut gesetzt, wodurch diese geschwächt und nach vorne geneigt wurde. Die dadurch herbeigeführte Abflachung des Hornhautzentrums reduzierte die Myopie. Komplikationen wie Halos und Schwankungen in der Refraktion waren nach diesem Eingriff keine Seltenheit. Gleichzeitig entwickelte sich die lamelläre refraktive Chirurgie und erste Versuche mit der Keratomileusis wurden initiiert. Mit einem händisch gesteuerten Mikrokeratom wurde ein 0.3 mm dicker Hornhautlentikel entfernt, eingefroren und zugeschliffen. Anschließend wurde der Lentikel mit einer fortlaufenden Naht wieder am Auge angebracht. Dieses Verfahren kam jedoch selten und nur bei hoher Myopie zum Einsatz. Die Entwicklung des Excimerlasers 1983 ebnete den Weg in die refraktive

Laserchirurgie. Bei Eingriffen der refraktiven Laserchirurgie wird nach behutsamer Entfernung des Oberflächenepithels eine Manipulation des Hornhautstromas mittels Excimerlaser möglich, wodurch die Brechkraft der Hornhaut verändert werden kann. Die Verknüpfung von lamellärer refraktiver Chirurgie und Excimerlaserchirurgie zur Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) führte ab 1997 zu einer weiten Verbreitung der refraktiven Chirurgie.(9)

Es gibt heutzutage viele verschiedene Ansätze, um eine dauerhafte Korrektur einer Fehlsichtigkeit zu erreichen.

Zu den keratorefraktiven Laserkorrekturen zählen einerseits die Gruppe der sogenannten Oberflächenverfahren wie die Photorefraktive Keratektomie (PRK), die Laser-assistierte subepitheliale Keratomileusis (LASEK), die Epi-LASIK und die transepitheliale PRK, die sich in erster Linie durch die Art der Epithelentfernung von der eigentlichen Laserkorrektur unterscheiden.(2)

Die zweite große Gruppe umfasst die lamellären Verfahren, bei denen vor der Korrektur ein Hornhautdeckelchen präpariert wird, das nach der Laserkorrektur wieder zurückgeklappt werden kann. Je nach Art der Präparation des Deckelchens unterscheidet man zwischen der Keratom-geführten LASIK und der Femtosekundenlaser-geführten LASIK (Femto-LASIK). Zusätzlich zu diesen beiden Gruppen etablierte sich in den letzten Jahren auch zunehmend eine weitere Methode, die Small Incision Lenticule Extraction (Relex-SMILE), bei der die gesamte Prozedur nur mit dem Femtosekundenlaser durchgeführt wird.(2)

Der weltweit am häufigsten durchgeführte Eingriff in der refraktiven Chirurgie ist die LASIK. Bei diesem Eingriff wird mit einem Mikrokeratom oder einem Femtosekundenlaser eine ca. 100-120 µm dicke Hornhautlamelle abgehoben. Danach wird ein Excimerlaser verwendet, um die Innenseite der Hornhaut zu bearbeiten und die Ametropie zu korrigieren. Die Hornhautlamelle wird anschließend wieder zurückgeklappt. Die Grenzen der Behandlung mit LASIK liegen bei einer Myopie von -10 D und einer Hyperopie von +4 D. Aber nicht nur die Höhe der Dioptrien, sondern auch Beschaffenheit und Dicke der Hornhaut beschränken das Behandlungsspektrum mit LASIK.(10)

Für Korrekturen höherer Ametropien eignen sich Methoden der refraktiven Intraokularchirurgie. Dazu zählen der refraktive Linsenaustausch (RLA) und die phake Intraokularlinsen (pIOL) Implantation.(2)

Beim refraktiven Linsenaustausch wird die eigene Linse gegen eine Kunstlinse ausgetauscht. Dieses Verfahren eignet sich bei hoher Myopie oder Hyperopie mit schon bestehender Presbyopie. Bei PatientInnen unter 45 Jahren mit noch bestehender Akkommodationsfähigkeit sollte kein RLA durchgeführt werden, da es zum Verlust der Akkommodationsfähigkeit kommt und außerdem ein erhöhtes Risiko für eine Netzhautablösung besteht.(10)

Die Implantation einer phaken Intraokularlinse ist vor allem bei jungen PatientInnen ab dem 21. Lebensjahr mit stabiler Refraktion und einer bestehenden Kontraindikation für einen keratorefraktiven Eingriff angezeigt. Der Eingriff ist prinzipiell reversibel und auch die Akkommodationsfähigkeit bleibt erhalten.(10)

Bei vorliegendem Astigmatismus gibt es für beide Operationen auch torische Intraokularlinsen zur Korrektur desselben.(2,9)

Inzisionale korneale Schnitttechniken sind Verfahren zur reinen Astigmatismuskorrektur. Limbale relaxierende Inzisionen (LRI) werden verwendet, um einen niedrigen Astigmatismus zu korrigieren, während astigmatisch arkuate Keratotomien (AK) bei höherem Astigmatismus angewandt werden.(2)

## **1.2.1 Anatomische Grundlagen**

Die Anatomie des Auges definiert seine Funktion und die optische Qualität des Sehens. Deshalb greift die refraktive Chirurgie vorwiegend auf der anatomischen Ebene ein. Von großer Bedeutung sind hier die refraktiven Bestandteile des Bulbus – Linse, Iris, Vorderkammer und Hornhaut.(2)

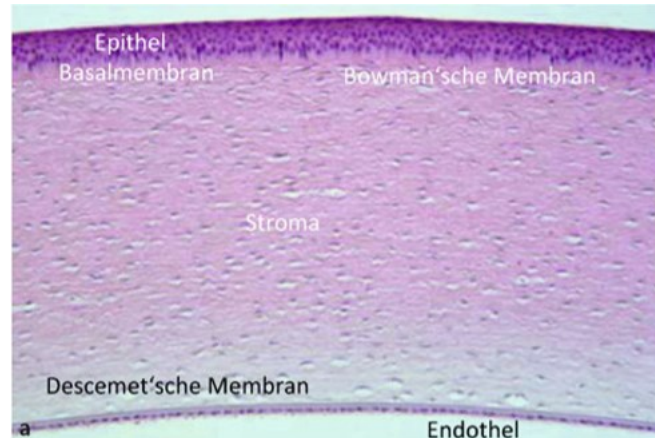
### **1.2.1.1 Die Hornhaut**

Da die Kornea eine essenzielle optische Komponente des Auges darstellt, ist sie einer der wichtigsten Angriffspunkte in der refraktiven Chirurgie. Viele refraktiv-chirurgische Eingriffe verändern die Brechkraft der Hornhaut, um eine Fehlsichtigkeit dauerhaft zu korrigieren.(2)

Mit 40-50 D besitzt die Hornhaut zwei Drittel der Gesamtbrechkraft des Auges. Die Linse weist eine Brechkraft von 15-25 D auf. Mit dem Brechungsindex der stromalen Grundsubstanz und dem Krümmungsradius kann die Brechkraft für jede Hornhautkrümmung berechnet werden. Für refraktive Eingriffe liegt der Hornhautbrechungsindex bei 1.376.(11,12)

Die Krümmung der Hornhaut ist nicht konstant, sie flacht in der Peripherie ab. Die Kornea ist elliptisch geformt und weist am Limbus eine Dicke von circa 1 mm auf, die Richtung Mitte auf circa 0.52 mm abflacht. Als avaskuläres Gewebe erhält die Hornhaut nur über Tränenfilm und Kammerwasser den benötigten Sauerstoff.(2)

In Abbildung 3 ist der histologische Aufbau der Kornea in ihre fünf Schichten dargestellt. Das Hornhautepithel, ein nicht-verhornendes Plattenepithel, bildet die äußerste Schicht der Kornea. Darunter findet sich eine epitheliale Basalmembran, die an die Bowman-Membran grenzt. Die Bowman-Membran besteht aus Kollagenen, Mukopolysacchariden und Glykoproteinen.(2)



**Abbildung 3:** Histologischer Aufbau der Hornhaut. [Mit der Erlaubnis von Springer Nature übernommen aus: Kohnen T - Refraktive Chirurgie, S.17, Springer, Copyright 2011(2)]

90% der Hornhaut bestehen aus Stroma. Zwischen den kollagenen Lamellen des kornealen Stromas liegen zahlreiche Keratozyten sowie vereinzelte Lymphozyten, Makrophagen und Schwann-Zellen. Das Kollagen der Kornea ist essenziell für die Gewebstransparenz und die Festigkeit der Hornhaut. Bei der Wundheilung wird die Synthese von Prokollagen und

Kollagen gesteigert. Unterhalb des Stromas sind mikroskopisch weiters Descemet-Membran und Hornhautendothel zu unterscheiden.(2,13,14)

Im Hornhautstroma liegen die Kollagenfibrillen mit gleichem Durchmesser in exaktem Abstand zueinander. Unter dieser Voraussetzung ist das korneale Stroma transparent. Die Endothelpumpe transportiert Gewebsflüssigkeit aktiv in das Kammerwasser und Endothel und Epithel dienen als Barriere, um das Eindringen von Flüssigkeit in das korneale Stroma zu verhindern. Ein gestörter Flüssigkeitshaushalt hat eine Ausdehnung der Grundsubstanz und eine Erweiterung des Abstandes der Kollagenfibrillen zur Folge, wodurch die Transparenz der Kornea herabgesetzt wird.(15)

## **1.2.2 Technische Grundlagen**

Laser werden in der refraktiven Chirurgie eingesetzt, um Gewebe zu modifizieren. Mit einem Laser ist es möglich, sehr hohe Intensitäten und Leistungen auf einen Punkt zu fokussieren. Refraktiv-chirurgische Eingriffe machen sich verschiedenste Wechselwirkungen der Laserbehandlung – wie Koagulation, Vaporisation, Photodisruption und Photoablation – zunutze, um das Gewebe dauerhaft zu verändern.(2)

1980 wurde erstmals ein ultravioletter Excimerlaser mit gepulster, energiereicher UV-Strahlung verwendet. Der Vorgang wurde als ablative Photodekompensation bezeichnet. Mithilfe von UV-Strahlung und deren geringen Eindringtiefe konnten organische Materialien im Sub-Mikrometerbereich bearbeitet werden.(16,17)

Bald darauf wurden neben UV-Laserstrahlen auch gepulste Infrarotlaser eingesetzt, um Gewebe möglichst schonend zu verändern, und der Begriff „Photoablation“ verbreitete sich.(2)

### **1.2.2.1 Excimerlaser**

Das Medium des Excimerlasers, eines gepulsten Gasentladungslasers, besteht aus einer Kombination eines Halogens mit einem Edelgas sowie einem Puffergas. Als Halogen kann Fluor oder Chlor verwendet werden, während Krypton, Argon oder Xenon als Edelgas in Frage kommen.(2)

Ein Excimerlaser erlaubt Wellenlängen von 351-193 nm und eine Pulsdauer von Nanosekunden. Mit einer besonders kurzen Pulsdauer und einer Wellenlänge von 193 nm arbeitet der Argon-Fluorid-Excimerlaser – ein großer, wartungsintensiver Gaslaser, der in der Laserchirurgie sehr gute Ergebnisse erzielt. Er wird für eine gewebeschonende Technik verwendet, die als Photoablation bezeichnet wird.(18,19)

Die Photoablation definiert sich über Laserstrahlparameter – Wellenlänge, Pulsenergie, Pulsdauer – die essenziell sind, um die gewünschten Ergebnisse zu erreichen. Die Photoablation beabsichtigt Schäden, die bei der Materialbearbeitung durch mechanische und thermische Einflüsse auftreten, im Verhältnis zum abgetragenen Volumen minimal zu halten.(2)

Die optische Eindringtiefe des Lasers bestimmt den Grad der thermischen Schädigung, wobei die thermische Nekrosezone nicht größer als 1-10  $\mu\text{m}$  sein soll. Für die Photoablation werden daher Laser verwendet, die unter 250 nm im tiefen UV emittieren oder Infrarotlaser mit einer Wellenlänge von 3 oder 6  $\mu\text{m}$ . Für die Photoablation der Kornea eignet sich ein ArF-Excimerlaser mit UV-Licht ideal.(2)

Um eine thermische Schädigung gering zu halten, ist die Wechselwirkungsdauer zwischen Gewebe und Laserstrahlung zu beachten. Die Bestrahlungsdauer soll möglichst kurz gehalten werden, um die Schädigung des Gewebes auf die optische Eindringtiefe der Strahlung zu beschränken. Außerdem soll die thermische Relaxationszeit länger sein als die Bestrahlungszeit.(2,20)

Auch die Einwirkungszeit der Laserpulse auf das Gewebe ist von großer Bedeutung für die Photoablation. Damit die Nekrosezone von 1  $\mu\text{m}$  nicht überschritten wird, wird bei der Photoablation eine Laserpulsdauer von unter 1  $\mu\text{s}$  verwendet.(2)

### **1.2.2.2 Femtosekundenlaser**

Ein Femtosekundenlaser besteht aus zwei Pumpquellen: ein Laseroszillator, welcher Femtosekundenimpulse produziert und mehreren Verstärkern, die den Laserpulsen mehr Energie zuführen. Computergesteuert und mit Hilfe eines optischen Schalters wird die

Intensität der Pulse bestimmt, um sie anschließend in den zu behandelnden Augenabschnitt zu leiten.(2)

Physikalische Unterschiede zu Laser mit einer Pulsdauer im Nano- und Mikrosekundenbereich bestehen in der Erzeugung der Femtosekundenlaserpulse. Mit Hilfe einer Modenkopplung können Lichtwellen verschiedener Frequenzen modifiziert werden, sodass sie im Resonator in einer festen Phasenbeziehung schwingen. Kurze Laserpulse maximaler Intensität entstehen durch die Überlagerung der Lasermoden und können aus dem Resonator ausgekoppelt werden. (2)

Femtosekundenlaser für den ophthalmologischen Gebrauch haben zum Beispiel Kristalle aus Ytterbium:Wolframat oder Nd:Glas-Verbindungen mit einer Wellenlänge zwischen 1030 und 1050 nm und einer Laserpulsdauer von mehreren 100 Femtosekunden. Fehlende Absorption und Lichtstreuung machen den Wellenbereich zwischen 1030 und 1050 nm optimal für chirurgische Eingriffe an der Hornhaut.(2)

Das Absorptionsverhalten der ultrakurzen Laserpulse ist abhängig von ihrer Intensität, beziehungsweise ihrer Leistung pro Fläche. Dadurch ist es möglich, transparentes Gewebe zu passieren und erst bei dem zu behandelnden Gewebe den Lichtpuls durch Optiken zu bündeln und einen Absorptionsprozess zu induzieren. Dieser Vorgang wird als Photodisruption bezeichnet.(2,21)

Um einen kontinuierlichen Schnitt im Gewebe zu ermöglichen, müssen über den Computer viele einzelne Laserpulse nebeneinandergesetzt werden. Je kürzer die Pulse, umso präziser kann gearbeitet werden. Für eine immer gleiche Schnittgröße muss die Pulszahl erhöht werden, wenn das Gewebe bei der Bearbeitung verkleinert wird. Auch der Abstand muss richtig ausgewählt werden. Ist dieser zu klein, kann es zu einer starken Gasentwicklung kommen, während bei zu großem Abstand Gewebebrücken zurückbleiben können. Außerdem kann eine zu hohe Leistung der Laserstrahlen thermische Schäden auf der Netzhaut verursachen.(2,22)

Fünf verschiedene Femtosekundenlaser-Systeme sind in der Augenheilkunde im Einsatz. Sie unterscheiden sich unter anderem in ihren Interfaces, mit denen sie an den Bulbus andocken. Konkave Interfaces passen sich dem Bulbus besser an als planare Interfaces und verhindern so eine Verformung oder Kompression des Bulbus.(2)

Die Femto-LASIK und SMILE sind die häufigsten refraktiv-chirurgischen Eingriffe, bei denen ein Femtosekundenlaser verwendet wird.(2)

### **1.2.3 Oberflächenbehandlungen**

Zu den operativen Verfahren der Oberflächenbehandlungen in der refraktiven Chirurgie zählen Photorefraktive Keratektomie, LASEK, transepitheliale PRK und Epi-LASIK, die sich in ihrer Herangehensweise zur Epithelentfernung unterscheiden.(2)

Nach behutsamer Entfernung des Oberflächenepithels ist eine Manipulation des Hornhautstromas mittels Excimerlaser möglich. Die Abtragungstiefe beträgt maximal 100 µm. Dadurch soll eine Narbenbildung (Haze) verhindert werden. Die Epithelverletzung bei einem oberflächlichen Excimerlasereingriff bewirkt eine Apoptose der Keratozyten, wodurch es zu einer Hazebildung kommt – einer temporären Transparenzminderung der Hornhaut. Diese erreicht vier Wochen postoperativ ihr Maximum und bildet sich danach langsam zurück. Auch postoperative Schmerzen und persistierende Trockenheit der Augen gehören zu den Nebenwirkungen einer Oberflächenbehandlung.(2)

Zu den Ausschlusskriterien für eine Oberflächenbehandlung zählen eine instabile Refraktion, eine Conjunctivitis sicca, sowie das Vorliegen eines Keratokonus.(2)

Bei der PRK wird zuerst mechanisch das Hornhautepithel mit einem Messer abgehoben. Dabei gilt es die Bowman-Membran nicht zu beschädigen. Nachdem alle Zelldendriten entfernt wurden und das Wundbett getrocknet wurde, wird das freiliegende Stroma mit dem Excimerlaser abgetragen. Nach einer weiteren Spülung mit isotoner Kochsalzlösung sorgt eine Verbandslinse für Schmerzlinderung.(23,24)

Da diese Methode schon lange praktiziert wird und dadurch viel Erfahrung damit besteht, ist die PRK mit relativ hoher Sicherheit verbunden. Trotzdem kann es im Rahmen der Epithelentfernung zu Verletzungen der Bowman-Membran kommen, was zu den Nachteilen der Methode zählt.(2)

Das technische Prinzip von LASEK basiert auf einem Hohlzylinder, der im Bereich der Pupillenmitte auf die Hornhaut gedrückt wird. Danach wird der Zylinder mit 20%-igem Alkohol benetzt, der nach 30 Sekunden abgesaugt wird. Anschließend wird das Hornhautepithel mit Hilfe eines LASEK-Trepan zirkulär eingeschnitten. Der Epithellappen wird entweder ganz abgezogen (Flap-off-Technik), oder er bleibt an einer kleinen Stelle

mit dem Epithel verbunden (Flap-on-Technik). Mittels Excimerlaser wird das Stroma bearbeitet und der Epithellappen danach eventuell wieder zurückgelegt. Das Wundbett wird mit isotoner Kochsalzlösung gespült und mit einer Verbandslinse versorgt.(2,25)

Gute refraktive Ergebnisse, geringe Operationsrisiken und eine kostengünstige Durchführung bilden die Vorteile des Eingriffs. Allerdings hat die Alkoholeinwirkung einen negativen Einfluss auf die Epithelzellen, was mit einem instabilen Epithellappen und Reepithelialisationsstörungen einhergehen kann.(2,25)

Bei einer Epi-Lasik Behandlung wird zuerst der Bulbus mit einem Saugring stabilisiert, um mit einem Mikrokeratom, einem stumpfen oszillierenden Messer, einen Epithellappen zwischen Bowman-Membran und Basallamina auszuschneiden. Dabei gibt es ebenfalls die Möglichkeit, sich zwischen einer Flap-on- beziehungsweise Flap-off-Technik zu entscheiden. Es wird kein Alkohol verwendet und die Basalmenbran bleibt intakt, wodurch es zu einer Reduktion der Hazeentwicklung kommt und der Epithellappen eine höhere Stabilität aufweist.(2)

#### **1.2.4 LASIK und Femto-LASIK**

Die Laser-in-situ-Keratomileusis, kurz LASIK, ist das heute am häufigsten angewandte refraktiv-chirurgische Verfahren. Der Eingriff erfreut sich einer hohen Erfolgsquote und Patientenzufriedenheit und wird daher als Goldstandard in der refraktiven Laserchirurgie angeführt.(26,27)

Neben einer genauen Selektion der PatientInnen durch umfangreiche Voruntersuchungen gilt es vor der Operation zu entscheiden, mit welchem Keratom der Flapschnitt durchgeführt werden soll. Zur Auswahl stehen dabei das mechanische Mikrokeratom oder der Femtosekundenlaser.(2)

Das Mikrokeratom besteht aus einem Saugring und einem Vakuumanschluss, womit das Keratom für den Schnitt an der Kornea fixiert wird. Für den Schnitt selbst befindet sich eine oszillierende Präzisionsklinge am Keratomkopf. Mit einer Fußtaste lässt sich das motorbetriebene Keratom bedienen. Den Schnitt selbst kann die Chirurgin/der Chirurg manuell oder automatisiert setzen, indem das Keratom vorgeschoben wird. Keratom und Mikroskop werden auf das Zentrum des Limbus oder der Pupille eingestellt.(2)

Zu den Nachteilen mechanischer Mikrokeratome zählen eine während der Operation nicht mehr veränderbare Lokalisation und Breite des Gewebescharniers (Hinge), sowie eine limitierte Lentikeldicke. Außerdem kann als Komplikation ein zu dünner Lentikel mit zentralem Loch (button hole) entstehen. Bei stark abweichenden anatomischen Verhältnissen des Auges ist ein Mikrokeratom oft nicht einsetzbar. Daher werden heute zunehmend Femtosekundenlasersysteme für den Flapschnitt verwendet.(26)

Femtosekundenlaser ermöglichen eine größere Flexibilität in der Konstruktion des Flaps. Die Hornhaut kann flach oder auch sphärisch applaniert werden, wodurch der Intraokulardruck besser reguliert werden kann. Indem das Interface des Lasers ideal an die Krümmung der Kornea der Patientin/des Patienten angeglichen wird, ist ein höchst präziser Schnitt möglich. Mit dem Femtosekundenlaser kann außerdem Dicke, Durchmesser, Lage und Hingeposition des Flaps während der Operation modifiziert werden.(2)

Weiters ist mit dem Femtosekundenlaser aufgrund der höheren Präzision eine geringere Lentikeldicke möglich als mit dem Mikrokeratom.(28)

In einer retrospektiven Studie wurden 308 Femto-LASIK Operationen durchgeführt und eine geringere Schnittkomplikationsrate im Vergleich zu standardmikrokeratomgeführter LASIK festgestellt.(26)

Der Flapschnitt ist ein essenzieller Schritt bei LASIK. Bevor der Excimerlaser für die eigentliche Augenkorrektur zum Einsatz kommt, wird mit einem Mikrokeratom oder dem Femtosekundenlaser ein kleines Stück der Hornhaut abpräpariert und wie an einem Scharnier umgeklappt. Der entstandene Flap bleibt also an einer Stelle mit der umgebenden Hornhaut verbunden - dieser Teil wird als Hinge bezeichnet. Der Hinge liegt normalerweise superior, wodurch die Rehabilitation des Flaps nach der Operation durch den Lidschlag erleichtert werden soll. Die Flapdicke kann mit dem Femtosekundenlaser frei gestaltet werden. Dabei wird meist eine Schnitttiefe von 90-120  $\mu\text{m}$  gewählt. Die stromale Restdicke ohne den Flap sollte zwischen 250-300  $\mu\text{m}$  betragen. Es ist darauf zu achten, die Kornea durch den Flapschnitt nicht zu stark zu schwächen und die Bowman-Membran nicht zu verletzen. Der Flapdurchmesser sollte an die optische Zone angeglichen werden. Im Gegensatz zum Mikrokeratom kann bei Arbeiten mit dem Femtosekundenlaser der Flapdurchmesser auch während der Operation noch geändert werden.(2,29,30)

Nach dem Flapschnitt wird der Flap aufgeklappt und es folgt die Excimerlaserablation. Dabei ist darauf zu achten, grobe Dezentrierungen zu vermeiden und den Hinge auszusparen. Der Vorteil bei einer schnellen Lasergeschwindigkeit liegt in einer kurzen Dauer der Operation mit offenliegendem Flap. Allerdings kann die thermische Belastung auch zu einer Austrocknung des Gewebes führen.(2,31)

Nach Zurückklappen des Flaps erfolgt eine Randadaptation mit einem Tupfer und das Einlegen einer Verbandslinse, um das vorübergehende Fremdkörpergefühl zu mildern. Anschließend erfolgen engmaschige postoperative Kontrollen. (2)

Eine häufige Komplikation bei LASIK stellt das trockene Auge dar, das aus einer Durchtrennung der kornealen Nervenfasern resultiert, wodurch die Hornhaut an Sensibilität verliert und das Auge weniger Tränenfilm produziert. Diese Beschwerden wurden nach einer Femtosekundenlaserbehandlung weniger bemerkt als nach einer Mikrokeratombehandlung.(32)

Neben einer hohen subjektiven Zufriedenheit der PatientInnen erfreuen sich beide Flapschnittmethoden einer hohen Wirksamkeit, Vorhersagbarkeit, Stabilität und Sicherheit, was die LASIK zu einem der erfolgreichsten hornhautchirurgischen Verfahren macht.(2)

### **1.2.5 Small Incision Lenticule Extraction (SMILE)**

Die Small Incision Lenticule Extraction, kurz SMILE, ist eine neue Methode in der refraktiven Hornhautchirurgie zur dauerhaften Korrektur einer Ametropie mittels eines Femtosekundenlaser. Zahlreiche Studien belegten die Sicherheit, Vorhersagbarkeit und Effizienz des neuen Verfahrens.(33) Der große Vorteil der Methode besteht darin, dass das anteriore Stroma nur minimal verletzt wird, woraus eine geringere Durchtrennung der kornealen Nervenfasern und somit eine Minderung der daraus resultierenden Augentrockenheit resultieren sollte.(34) Neben potentiellen biomechanischen Vorteilen bieten sich auch neue Möglichkeiten in Bezug auf die Verwendung des gewonnenen Lentikels.(33)

#### **1.2.5.1 Geschichtlicher Überblick**

Seit 1989 werden Laser in der refraktiven Chirurgie verwendet. 1996 gelang es erstmals, einen intrastromalen Lentikel mit einem Picosekundenlaser anstatt eines Mikrokeratoms

herzustellen, der nach Eröffnen des Flaps manuell entfernt werden konnte. Dieses Verfahren führte allerdings zu einer unebenen Hornhautoberfläche, weshalb die Methode auf Tierstudien beschränkt blieb. So wechselte man 1998 zum Femtosekundenlaser, um die Präzision des Verfahrens zu verbessern. Dieser wurde allerdings lange nur als Ersatz für das Mikrokeratom verwendet.(35)

2003 wurde an fünf blinden oder amblyopen Augen mittels Laser eine Lentikelextraktion durchgeführt. Die Studie wurde ohne das Erreichen einer aussagekräftigen Anzahl an TeilnehmerInnen beendet.(35)

Nach vielen Jahren intensiver Forschung entwickelte die Carl Zeiss Meditec AG (Jena, Deutschland) einen Prototyp eines Femtosekundenlasersystems, den sogenannten „VisuMax<sup>®</sup>“. Eine große Neuerung stellte hier ein gekrümmtes Interface, also eine sanftere Kontaktfläche zwischen Laser und Auge (ohne die bisher benötigte Applanation der Hornhaut), dar. Damit ist es möglich, den intraokularen Druck nicht über den diastolischen Blutdruck, das heißt auf maximal 70-80 mm Hg, zu erhöhen. Es wird der Patientin/dem Patienten somit ermöglicht, während der Fixierung am Laser noch auf ein blinkendes Licht zu sehen, wodurch eine genaue Zentrierung der Behandlung auf die visuelle Achse des Auges erfolgen kann. Die Induktion von Aberrationen höherer Ordnung durch eine Dezentrierung während der Operation soll so verhindert werden. Der Laser wurde zuerst an Tieren und dann an freiwilligen Testpersonen erprobt.(35)

2005 wurde ein nur mit dem Femtosekundenlaser durchgeführtes refraktives Verfahren, genannt Femtosecond Lenticule Extraction (FLE<sub>x</sub>), erstmals an Tieren und blinden Augen getestet. Nachdem 2006 die ersten zehn Fälle präsentiert wurden, bei denen der VisuMax<sup>®</sup> Femtosekundenlaser zum Einsatz gekommen war, folgte 2008 eine Kohorte mit 56 PatientInnen und 108 vollständig sehenden Augen, die aufgrund von Myopie oder Astigmatismus mit dem Laser behandelt wurden.(35,36)

In den darauffolgenden Jahren wurde die FLE<sub>x</sub> Technik weiterentwickelt und es wurde nach einer neuen Methode gesucht, bei der die Kreation eines Flaps nicht mehr notwendig war. Dieser Fortschritt gelang mit der SMILE, die es erlaubt, den Lentikel über eine 2-4 mm kleine Öffnung von der übrigen Hornhaut zu separieren und zu entfernen. Dadurch wird kein Flap mehr benötigt und die Kornea über dem Lentikel wird nun als „Cap“ bezeichnet. Erste Ergebnisse dazu wurden 2009 veröffentlicht.(36)

Im Gegensatz zu heute wurden die ersten SMILE Operationen noch mit zwei Inzisionen zu je 4 mm durchgeführt. Doch nachdem weitere Studien an insgesamt 91 Augen das Operationsprinzip bestätigten, wagten sich weitere ChirurgInnen an das neue Verfahren und veränderten und verbesserten die Technik nach und nach. Obwohl die Rehabilitationszeit im Vergleich zu LASIK länger war, wurden gute refraktive Ergebnisse erzielt. Auch in Bezug auf Komplikationen und Sicherheit wies SMILE gute Resultate auf. Auch erste Ergebnisse zur Behandlung von Hyperopie sind mittlerweile bekannt.(35)

### **1.2.5.2 Eine neue Technik**

Die Small Incision Lenticule Extraction wird in Lokalanästhesie (mit Augentropfen) und insgesamt zwei Schritten durchgeführt. Zuerst kommt der Femtosekundenlaser zum Einsatz und anschließend wird der damit angefertigte Lentikel manuell entfernt. Der Laser verursacht dabei keinen Schaden an der Oberfläche der Kornea, daher ist für diesen Schritt prinzipiell keine Desinfektion nötig, im Gegensatz zur Lentikelentfernung, die stets unter sterilen Bedingungen erfolgen soll.(35)

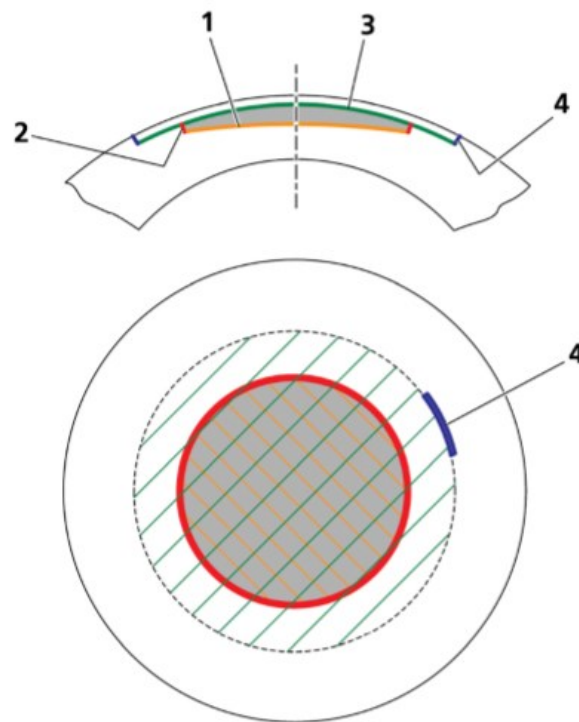
Das Verfahren kann entweder zweizeitig gestaltet werden, oder beide Augen können in einer einzigen Operation behandelt werden. Werden beide Augen operiert, kann außerdem noch entschieden werden, ob die Augen nacheinander behandelt werden, oder ob zuerst bei beiden der Laser eingesetzt und anschließend bei beiden der Lentikel entfernt wird. Letzteres hat den Vorteil, dass der sterile und unsterile Part voneinander getrennt werden können und die Dehydratation des zweiten Auges minimiert wird, wenn die Laserbehandlungen schnell aufeinander folgen. Sollte beim zweiten Lasereingriff eine unerwartete Komplikation auftreten, kann abgebrochen werden, bevor nur ein Lentikel entfernt wird.(35)

Vor dem Einsatz des Femtosekundenlasers muss die Chirurgin/der Chirurg sämtliche Parameter festlegen, die für ein optimales Ergebnis wichtig sind. Dazu zählen: Cap-Dicke und -Durchmesser, der Winkel des Seitenschnitts des Caps, Lentikeldurchmesser, Seitenschnittwinkel des Lentikels, minimale Lentikeldicke sowie die refraktive Korrektur (Abbildung 4).(33)

Dann wird der Kontakt zwischen dem Auge der Patientin/des Patienten und dem gekrümmten Kontaktglas des Lasers mittels Vakuum hergestellt. Da der intraokulare Druck den Wert von 70-80 mm Hg nicht überschreitet, ist die Patientin/der Patient während der gesamten Operation fähig, zu sehen und einen Lichtpunkt zu fixieren. Somit stabilisiert die Patientin/der Patient ihren/seinen Augapfel selbst. Nach der Laserbehandlung trübt die Kornea wegen der durch die Laserenergie entstehenden kleinen Gasbläschen ein. Mit leichtem Druck auf die zentrale Kornea mithilfe eines feinen Instruments weichen die Bläschen aus und die Patientin/der Patient ist wieder in der Lage, das Licht zu fokussieren.(33,35)

Nach dem Andocken des Lasers an die Hornhaut erfolgen vier Schnitte mit einer Gesamtdauer von circa 30 Sekunden. Zuerst wird die untere Fläche des Lentikels geschnitten und danach die obere Fläche, die auch als Cap bezeichnet wird. Anschließend werden noch die Kanten angefertigt, damit ein Lentikel in Form eines Discus entsteht. Zum Abschluss wird eine 2-4 mm große Öffnung geschnitten, über die der Lentikel anschließend entfernt werden kann. Diese Arbeitsschritte sind die wichtigsten des Verfahrens, da eine präzise Arbeit mit dem Laser eine korrekte Form des Lentikels und damit die spätere Korrektur der Refraktion und die optische Zone bestimmt. Während der Behandlung des ersten Auges sollte das zweite Auge stets zugedeckt werden, um eine Dehydratation und damit eine raue Oberfläche beim späteren Laserschnitt zu vermeiden.(33,35)

**Abbildung 4:** Schnittführung bei SMILE. [Übernommen aus Reinstein DZ., Archer TJ, Gobbe M. - *Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new rereactive surgery technique and clinical outcomes, Eye and Vision 2014, S.3(33)*]



- 1 Lenticule cut (Unterseite des Lentikels)
- 2 Lenticule side cut (Seitenkanten des Lentikels)
- 3 Cap cut (Oberseite des Lentikels)
- 4 Cap opening incision (Öffnung zur Entfernung des Lentikels)

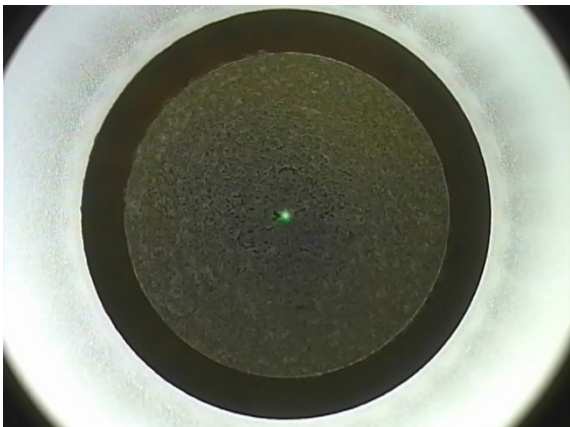
Die Lentikelextraktion erfolgt mit einem extra dafür angefertigten Instrument, einem Lentikel Dissektor. Damit werden zuerst vorsichtig die Ober- und Unterseite des Lentikels von der übrigen Hornhaut separiert und verbindende Gewebsbrücken aufgebrochen. Je nach Qualität des Laserschnitts ist dies in einem oder mehreren Zügen möglich. Wenn alle Gewebsflächen gut abgrenzbar sind, kann der Lentikel über die Öffnung herausgezogen werden. Dabei ist stets darauf zu achten, dass keine Risse oder Falten in der Hornhaut entstehen.(35)

In den folgenden Abbildungen sind die einzelnen Schritte eines SMILE Eingriffes veranschaulicht:



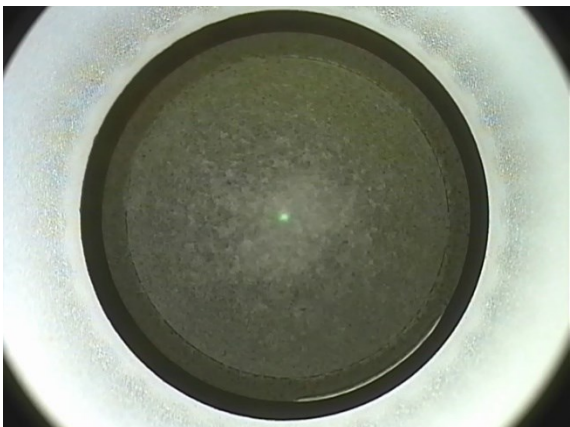
**Abbildung 5:** Laserzentrierung.

Der grüne Lichtpunkt soll während der gesamten Operation vom Patienten fixiert werden. Somit kann das Auge vom Laser zentriert werden und anschließend das Vakuum angelegt werden.



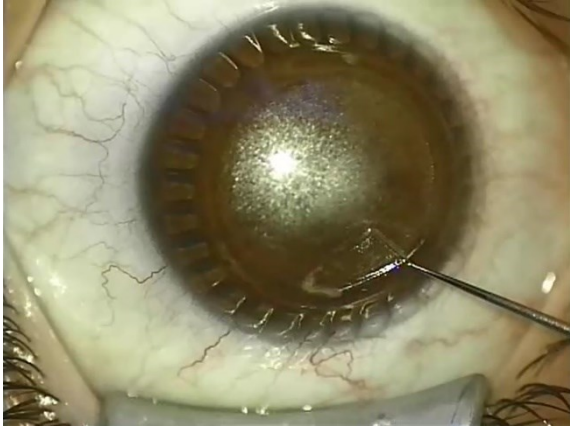
**Abbildung 6:** Lenticule Cut und Lenticule Side Cut.

Zuerst wird die Unterseite des Lentikels mit dem Laser angefertigt und danach die Seitenkanten.



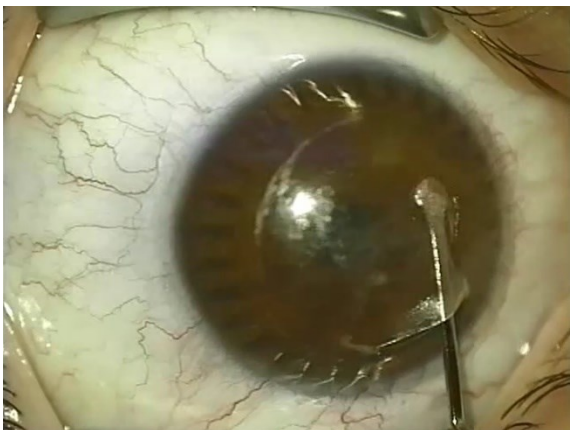
**Abbildung 7:** Cap cut und Cap opening incision.

Anschließend wird die Oberseite des Lentikels geschnitten sowie die Öffnung zur Entfernung des Lentikels.



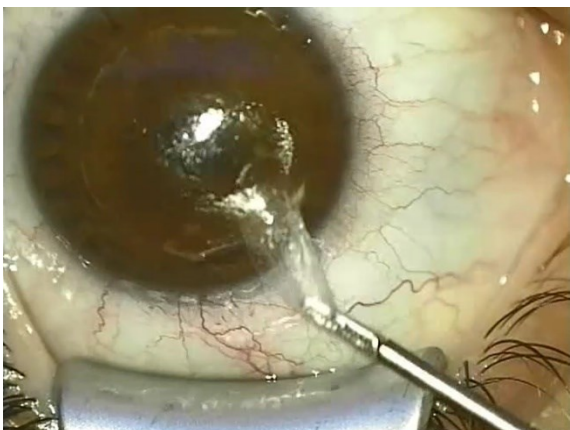
**Abbildung 8:** Präparieren der stromalen Tasche.

Mit einem feinen Haken wird die stromale Tasche präpariert, über die der Lentikel entfernt werden kann. Es ist wichtig, dabei zuerst auf der Oberseite und anschließend auf der Unterseite des Lentikels zu bleiben.



**Abbildung 9:** Lentikeldissektion.

Mit dem modifizierter Dissektor nach Güell werden verbliebene Gewebsbrücken zwischen Vorder- und Hinterfläche des Lentikels und der übrigen Hornhaut getrennt.



**Abbildung 10:** Lentikelentfernung.

Mit einer Pinzette wird der Lentikel über die 4 mm große Öffnung entfernt

### 1.2.5.3 Refraktive Ergebnisse

Shah et al beschreiben in ihrer prospektiven klinischen Studie die Effektivität und Genauigkeit von SMILE. Die Effektivität eines refraktiv-chirurgischen Eingriffes wird anhand der unkorrigierten Distanzsehschärfe (UDVA) nach der Operation gemessen. Insgesamt waren 51 Augen von 41 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Neununddreißig Augen wurden sechs Monate postoperativ untersucht, davon wiesen 62% ein UDVA von 1.0 (Snellen 20/20) oder besser auf. Für die Beurteilung der Genauigkeit des Eingriffes wird die Abweichung vom intendierten mittleren sphärischen Äquivalent herangezogen. In der Studie von Shah et al lag das mittlere sphärische Äquivalent sechs Monate postoperativ bei 91% von 48 Augen zwischen  $\pm 0,50$  D vom intendierten Wert.(37) Auch in der prospektiven randomisierten Studie von Ganesh et al erreichten 84% von 50 Augen drei Monate nach einem SMILE Eingriff eine UDVA von mindestens 1.0 (Snellen 20/20).(38) Die Ergebnisse beider Studien sprechen in Bezug auf SMILE für einen effektiven und genauen Eingriff.

Eine retrospektive Studie von Ivarsen et al untersuchte die Sicherheit und das Komplikationsrisiko von SMILE. Die Operation wurde an 1800 Augen von 922 PatientInnen im Zeitraum von Jänner 2011 bis März 2013 durchgeführt. Die PatientInnen waren zwischen 19 und 59 Jahre alt und der sphärische Anteil der Fehlsichtigkeit betrug präoperativ im Mittel  $-6.79 \pm 1.99$  D ( $-14.25$  bis  $+1.75$  D), der astigmatische Anteil  $-0.93 \pm 0.09$  D ( $-5.75$  bis  $0.00$  D) und das sphärische Äquivalent  $-7.25 \pm 1.84$  D ( $-14.50$  bis  $-0.25$  D). Nach der Operation wurde eine mittlere postoperative Refraktion von  $-0.28 \pm 0.52$  D erreicht. Der korrigierte Fernvisus (CDVA) nach drei Monaten war bei 86% aller behandelten Augen gleich oder besser als vor der Operation. 3.4% verbesserten sich um zwei oder mehr Snellen Linien, während 24 Augen (1.5%) zwei oder mehr Linien verloren. Interessant war auch, dass die Augen mit einem verschlechterten korrigierten Fernvisus unter den ersten 100 Operationen lagen, was auf eine starke Lernkurve der ChirurgInnen hinweist, sowie auf bessere Lasereinstellungen im zweiten Setting, mit höherer Energie und weiteren Abständen der Impulse. Dennoch spricht sich diese Studie, bei einem Verlust an Sehschärfe von nur 1.5% aller Augen, für eine hohe Sicherheit von SMILE aus.(39)

Reinstein et al beschreibt in einem Review eine Zunahme von Aberrationen höherer Ordnung und einen erhöhten Root Mean Square Wert nach Operationen wie SMILE oder

LASIK.(33) Es ist bereits bekannt, dass vor allem eine Laserkorrektur von hoher Myopie Aberrationen höherer Ordnung induzieren kann, die postoperativ zu einer reduzierten Sehschärfe in schlechten Lichtverhältnissen führen können und insbesondere die Nachtsicht beeinträchtigen.(35)

In einer prospektiven Studie von Lin et al wurden 60 Augen mit SMILE behandelt und 51 Augen mit FS-LASIK und nach drei Monaten statistisch analysiert. Die Studie zeigt eine Zunahme der sphärischen Aberration um  $0.27\ \mu\text{m}$  nach SMILE und  $0.69\ \mu\text{m}$  nach LASIK und eine Zunahme des Root Mean Square um  $0.12\ \mu\text{m}$  nach SMILE und  $0,21\ \mu\text{m}$  nach LASIK. Somit waren die Aberrationen höherer Ordnung nach SMILE signifikant niedriger als nach LASIK. Ein Grund dafür könnten Unregelmäßigkeiten durch den Flap bei LASIK sein, da durch das Trennen der Verbindungen von kornealen Kollagenfasern Aberrationen höherer Ordnung induziert werden können. SMILE beschädigt die Kornea und deren biomechanische Stabilität nur im Bereich der Inzisionsstelle, was der Grund für die geringeren sphärischen Aberrationen im Vergleich zur LASIK sein könnte.(33,40)

Eine weitere Studie fand ebenfalls eine Induktion von Aberrationen höherer Ordnung nach SMILE. Bei einer Untersuchungszone von 5 mm Durchmesser ergab der Root Mean Square eine Erhöhung von  $0.10\ \mu\text{m}$  und die sphärische Aberration eine Zunahme von  $0.05\ \mu\text{m}$ .(35,41)

#### **1.2.5.4 Postoperative Hornhautsensibilität und Augentrockenheit**

Die Hornhaut des Menschen ist 300- bis 600-mal dichter innerviert als die Haut.(42) Bis zu 60 dicke Nervenbündel ziehen radiär vom Limbus ins Zentrum der Kornea und teilen sich dort in einzelne Nervenfasern auf. Im Stroma liegen die Nervenfasern parallel zu den kollagenen Lamellen.(43) Die Fasern durchdringen die Bowman Membran und verästeln sich unter dem Epithel und bilden den subbasalen Nervenplexus.(44)

Bei einer LASIK Behandlung werden die superfiziellen und subbasalen Nervenfasern durch den Flapschnitt durchtrennt und anschließend auch weiter tieferliegende stromale Nervenfasern durch die Laserablation beschädigt. Der Flap bleibt nur noch über den Hinge innerviert. Die herabgesetzte Sensibilität der Hornhaut kann bis zu deren Regeneration in einer Dysfunktion der epithelialen Homöostase und der Tränenfilmproduktion resultieren –

die PatientInnen klagen über trockene Augen.(45,46) Bei SMILE werden zwar die stromalen Nerven mit dem Lentikel entfernt, die Oberfläche der Kornea und der anteriore stromale Nervenplexus bleiben jedoch bis auf eine kleine Schnittstelle unberührt. Dadurch wird eine Reduktion der postoperativen Augentrockenheit erwartet.(47)

In einer prospektiven, nichtrandomisierten Studie von Wei und Wang wurden 54 Augen mit LASIK behandelt und 61 Augen mit SMILE. Es stellte sich heraus, dass die Hornhautsensibilität nach SMILE nach einer Woche, einem Monat sowie drei Monaten höher war als nach LASIK. Drei Monate nach der Behandlung mit SMILE war die postoperative Hornhautsensibilität vergleichbar mit ihrem präoperativen Wert.(34)

In einer randomisierten Studie von Demirok et al wurde bei 28 myopen PatientInnen ein Auge mit SMILE behandelt und das andere mit LASIK. Die Hornhautsensibilität war bei beiden Augen nach einer Woche, einem Monat und drei Monaten herabgesetzt. Bei den Augen, die mit SMILE behandelt wurden, war sie jedoch zu jedem Zeitpunkt signifikant höher. Nach sechs Monaten erreichten alle behandelten Augen wieder ihre präoperative Hornhautsensibilität. Auch andere Parameter, die die Ursache eines trockenen Auges erklären könnten, wie Tränenfilmaufrisszeit, Schirmer-Test und Osmolarität des Tränenfilms wurden untersucht, zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren.(48)

In einer weiteren prospektiven nicht randomisierten Studie wurden als Parameter zur Beurteilung trockener Augen ein Schirmer-Test sowie die Tränenfilmaufrisszeit bei 338 Augen sechs Monate nach einer LASIK oder SMILE Behandlung analysiert. Die Parameter waren nach beiden Behandlungen in der frühen postoperativen Phase erniedrigt, wobei die SMILE Gruppe besser abschnitt. Nach sechs Monaten wurden die präoperativen Werte von beiden Gruppen wieder erreicht.(49)

Es gibt viele Faktoren, die zu trockenen Augen nach einem refraktiv-chirurgischen Eingriff wie SMILE führen können. Dazu zählt auch die Tiefe der Laserablation, die von dem Grad der Myopie abhängig ist. Ein dickeres Cap von etwa 140 µm ist eventuell vorteilhafter als ein Cap im Ausmaß von 100 µm, da der dadurch weiter anterior gelegene Lentikel größere Schäden am kornealen Nervenplexus bewirken kann.(33)

### **1.2.5.5 Korneale Biomechanik**

Da bei der SMILE Methode kein Flap geschnitten wird, ergibt sich der hypothetische Vorteil einer höheren postoperativen biomechanischen Stabilität. Dafür spricht einerseits das Entfallen eines vertikalen Schnitts, der wesentlich mehr Einfluss auf die Hornhautstabilität hat als horizontale Schnitte; und andererseits, dass die anterioren Stromalen Lamellen, die bei der SMILE weniger durchtrennt werden als bei der LASIK, eine höhere Festigkeit aufweisen als die posterioren Stromalen Lamellen.(33,35)

In einer Studie von Cartwright et al wurden an Kadaveraugen entweder ein LASIK Flap, ein seitlicher Schnitt allein oder eine Delamination angefertigt und die resultierenden Hornhautfestigkeiten verglichen. Die Zunahme der Dehnbarkeit der Kornea ergab bei LASIK und dem seitlichen Schnitt allein den gleichen Wert von 9% bei 90 µm Schnitttiefe und 33% bei 160 µm Schnitttiefe. Die Delamination alleine resultierte in einer geringeren Zunahme der Dehnbarkeit der zentralen Kornea mit 5% bei beiden Schnitttiefen.(50) Angewendet auf SMILE ließe das darauf schließen, dass die Dehnbarkeit der Kornea bei SMILE ohne Verletzung des anterioren Stromas signifikant weniger zunimmt als bei einem dicken LASIK Flap.(33,50)

Der Verlauf der Zugspannung im Stroma ist nicht linear und nimmt von posterior nach anterior zu. Das heißt im anterioren Stroma, wo die Lamellen stark untereinander vernetzt sind und fest zusammengehalten werden, herrscht eine größere Zugspannung als im posterioren Stroma, wo die Lamellen parallel zueinander liegen. Das posteriore Stroma, das etwa 60% des Gesamtstromas ausmacht, ist nur halb so stark wie das anteriore Stroma mit 40% Anteil am Gesamtstroma.(33,35) Da bei SMILE das anteriore Stroma unversehrt bleibt, bleibt somit auch der stärkste Teil der Kornea postoperativ erhalten.(33)

Diese genannten hypothetischen Vorteile der SMILE, die potentiell auch einen höheren Gewebeabtrag und damit höhere Korrekturen erlauben könnten, konnten aber bisher noch nicht in vivo nachgewiesen werden.

### **1.2.5.6 Komplikationen**

#### **Intraoperative Komplikationen:**

Eine mögliche Komplikation ist ein Verlust der Sogwirkung zwischen Kontaktglas und Auge der Patientin/des Patienten während des Lasereingriffs. Das kann auftreten, wenn die Patientin/der Patient den Kopf oder das Auge plötzlich bewegt, oder wenn sich ein Sekret aus den Meibomdrüsen der Lider zwischen Kornea und Kontaktglas befindet.(35)

Geschieht der Vakuumverlust während des Schnitts der posterioren Fläche des Lentikels, lässt der Laser eine Fortführung der Behandlung nicht zu. Bei einem neuerlichen Ansetzen könnte eventuell nicht die exakt gleiche Zentrierung erreicht werden, was zu einem unregelmäßigen Lentikel und damit zu einem nicht abschätzbaren refraktiven Effekt führen könnte. Die Chirurgin/der Chirurg kann in diesem Fall entscheiden, ob mit einer LASIK Behandlung weitergemacht werden soll, oder alternativ eine erneute SMILE Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt angesetzt werden soll.(35)

Zu jedem anderen Zeitpunkt ist es prinzipiell möglich, die SMILE Behandlung fortzuführen, sobald sich das Kontaktglas wieder in der richtigen Position befindet.(35)

Wenn statt der anterioren Fläche des Lentikels versehentlich zuerst die posteriore Fläche des Lentikel separiert wird, kann sich die Lentikelextraktion deutlich erschweren. Dann klebt der Lentikel an der Unterseite des Caps und die Dissektion kann sehr schwierig werden. (35)

Ist der Lentikel zu dünn oder die Einstellung des Lasers nicht optimal, besteht die Gefahr, dass der Lentikel während der Entfernung einreißt. Es ist sehr wichtig, sämtliche Teile zu entfernen, da verbliebene Lentikelteile zur Induktion von Aberrationen höherer Ordnung und somit einer Sehverschlechterung führen können.(35)

Durch eine kleine Inzisionsstelle, durch die der Lentikel entfernt werden soll, kann es zu einem Einriss des Caps kommen. Ein kleiner Riss außerhalb des Pupillenbereichs hat in der Regel keine weiteren Auswirkungen auf das visuelle Ergebnis. Ist der Einriss größer, kann eine Kontaktlinse für eine bessere Heilung eingelegt werden.(35)

### **Postoperative Komplikationen:**

Es ist möglich, dass es im Bereich der Inzisionsstelle zu einem Einwachsen von Epithelzellen kommt, die die Sicht beeinträchtigen können. Diese Wucherungen gelangen meist selbst zum Stillstand, andernfalls müssen die Zellen abgeschabt werden.(35)

Wenn ein Fehler beim Andocken des Lasers an die Kornea unterläuft, kann es zu einer Dezentrierung kommen, was zu einem irregulären Astigmatismus oder Aberrationen höherer Ordnung führen kann. Eine eventuell aufgetretene Dezentrierung kann mit einer Topographie-geführten Excimerlaserkorrektur mittels PRK korrigiert werden.(35)

Weitere Komplikationen können kleine Narben sein, die aber, solange sie außerhalb des Pupillenbereichs liegen, zu keiner visuellen Einschränkung führen. Manchmal kommt es zur Hazebildung, einer vorübergehenden Eintrübung der Kornea in der postoperativen Phase. Kleine Rillen oder Fältchen können durch das Missverhältnis zwischen Cap und Stroma entstehen, und eventuell auch zur Visusreduktion führen, wenn sie in der optischen Zone liegen. Auch eine Infektion oder eine Entzündung durch zu hohe Laserenergie sind möglich und mit topischen Medikamenten zu behandeln. In seltenen Fällen kann es auch passieren, dass trotz perfekter Topographie und keinem anderen erklärbaren Grund die gewünschte Sehschärfe nicht erreicht wird und ein weiteres Verfahren zu einem späteren Zeitpunkt nötig ist.(35)

### **Häufigkeit der Komplikationen:**

In der Studie von Ivarsen et al wurden 1800 Augen mindestens drei Monate nach der SMILE-Behandlung beobachtet und aufgetretene Komplikationen während und nach der Operation dokumentiert.(39)

Es zeigten sich folgende intraoperative Komplikationen:(39)

- Epithelabschürfungen – 6%
- Einrisse an der Inzisionsstelle – 1.8%
- Schwierige Lentikelextraktion – 1.9%
- Perforiertes Cap – 0.22%
- Größerer Einriss – 0.06%
- Saugungsverlust - 0.8%

Postoperative Komplikationen:(39)

- Haze – 8%
- Trockene Augen an Tag 1 – 5%
- Entzündung des Interface – 0.3%
- Infiltrate im Interface – 0.3%
- Unregelmäßige Hornhautoberfläche – 1%

### **1.2.5.7 Möglichkeiten der Nachbehandlung**

Nach einer SMILE-Behandlung kann es zu einer primären Über- oder Unterkorrektur oder noch Jahre nach dem Eingriff zu einer Veränderung der Refraktion kommen, die einer erneuten Behandlung bedürfen.(35)

Hat das Cap eine adäquate Dicke von 100 bis 110  $\mu\text{m}$ , so kann mit einem Femtosekundenlaser durch einen zirkulären Schnitt aus dem Cap ein Flap kreiert werden. Dazu wurde eine Anwendung des Visumax-Femtosekundenlaser namens „CIRCLE“ entwickelt.(33)

Ist das Cap dicker, kann innerhalb des Caps eine LASIK Technik mit einem dünnen Flap angestrebt werden. Eine Messung der Epitheldicke und des Cap Interface ist dabei essenziell, um Epithelrisse oder -löcher bei der Herstellung eines neuen LASIK Interface zu vermeiden.(33)

Die Durchführung einer PRK mittels Excimerlaser ist die am häufigsten angewandte Methode zur Nachbehandlung nach einer SMILE.(33)

### **1.2.5.8 Mögliche zukünftige Entwicklungen**

Die Entfernung des Lentikels als ein refraktives Gewebe im Ganzen bietet Möglichkeiten zur weiteren Verwendung dieses Lentikels. Zum Beispiel kann durch eine Reimplantation des entfernten Lentikels eine gewisse Reversibilität des SMILE-Eingriffs ermöglicht werden. Dafür muss der Lentikel kryokonserviert werden, was bereits an Lentikeln von Kaninchen erprobt wurde. Das Potential dieser Methode wird vor allem für PatientInnen gesehen, die nach einer refraktiv chirurgischen Myopie-Korrektur presbyop werden. Eine Studie dazu erfolgte ebenfalls bereits an Kaninchen.(33,35)

Alternativ könnte der Lentikel auch bei anderen PatientInnen über eine kleine Inzision in das Stroma transplantiert werden. In einem Fallbericht wurde beschrieben, dass der entnommene Lentikel einer/eines myopen Patientin/Patienten mit -10.00 D nach einer

SMILE Behandlung einer/einem anderen Patientin/Patienten mit Hyperopie von +11.25 D eingesetzt wurde. Nach sechs Monaten konnte damit die Refraktion mit +5.25 D auf die Hälfte reduziert werden.(33,35,51)

Der nächste Schritt in der Entwicklung der SMILE-Methode könnte die Korrektur von Hyperopie sein. Pradhan und Reinstein führten 2014 erste hyperope SMILE-Behandlungen durch, zuerst an blinden, dann an amblyopen, und schließlich an 200 vollsichtigen Augen. Zu den Einschlusskriterien zählen das Alter von über 21 Jahren und eine Refraktion von maximal +7.00 D mit einem Astigmatismus von 6.00 D. Zum Zeitpunkt der Verfassung des Artikels waren bereits die Daten von elf Augen einen Monat postoperativ bekannt. Das mittlere sphärische Äquivalent betrug nach der Operation  $+0.10 \pm 0.91$  D, wobei 27% der Augen zwischen  $\pm 0.50$  D und 82% zwischen  $\pm 1.00$  D vom Ausgangswert lagen.(35)

## **2 Methoden**

### **2.1 PatientInnen**

Zwischen April 2014 und September 2016 erfolgten die ersten SMILE-Operationen an der Universitäts-Augenklinik Graz. Alle PatientInnen, die sich in diesem Zeitraum einer komplikationslosen SMILE-Operation unterzogen hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Jede/jeder Patientin/Patient war mit dem Wunsch zur Brillen- und Kontaktlinsenunabhängigkeit vorstellig geworden.

### **2.2 Präoperative Untersuchungen**

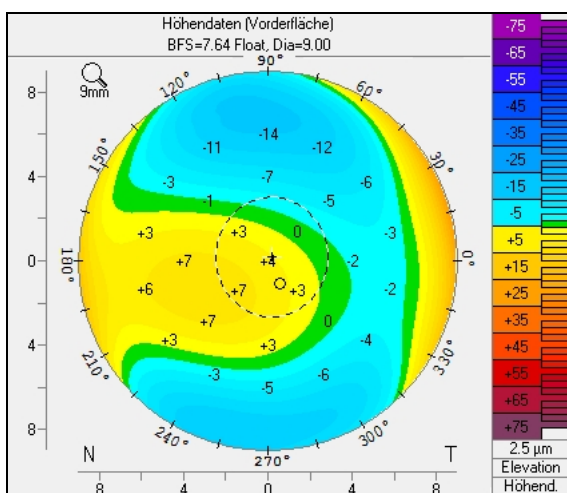
Alle PatientInnen, die sich einen refraktiv-chirurgischen Eingriff wünschten, wurden zuerst mit einem automatischen Autorefraktometer und dann mit einem Scheimpflug-Gerät (Pentacam HR, Oculus, Deutschland) untersucht. Es wurde der unkorrigierte (UDVA) sowie der korrigierte (CDVA) Fernvisus erhoben. Außerdem wurde die manifeste und zykloplegische Refraktion gemessen. Eine Tonometrie und eine Spaltlampenuntersuchung inklusive Fundoskopie gehörten ebenso zu den präoperativen Untersuchungen. Erhoben wurden das mittlere sphärische Äquivalent (MRSE), der refraktive Astigmatismus sowie die Dicke und die mittlere Brechkraft der Hornhaut (K-value). Zur Quantifizierung des kornealen Wellenfrontfehlers wurde der Root Mean Square-Value der Aberrationen höherer Ordnung (RMS HOA) erhoben. Um Artefakte der Hornhautvermessung zu vermeiden, waren die ProbandInnen angewiesen worden, für mindestens zwei Wochen vor den Untersuchungen keine Kontaktlinsen zu tragen.

Jene PatientInnen, die sich für einen keratorefraktiven Eingriff eigneten, wurde nach einer umfangreichen Aufklärung eine SMILE-Operation angeboten.

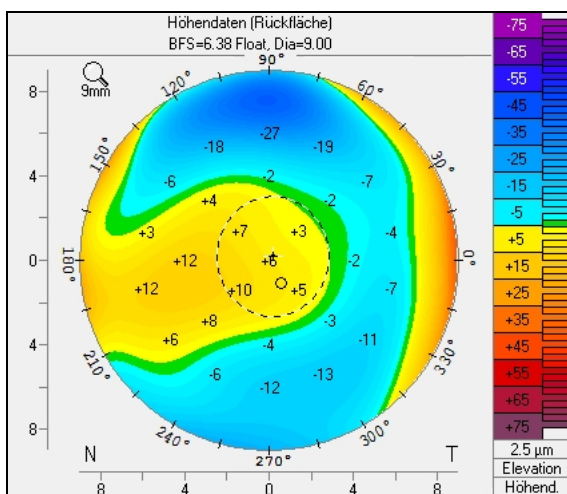
#### **2.2.1 Korneale Tomographie und Scheimpflug-Technik**

Der vordere Augenabschnitt und die gesamte Hornhaut können in mehreren Schnittbildern mit Hilfe der Scheimpflug-Photographie dargestellt werden. In wenigen Sekunden werden alle Strukturen mit der Scheimpflugkamera ohne direkten Kontakt zum Auge erfasst und am Computer ausgewertet. Für die präoperativen Untersuchungen der Studie wurde dafür eine Pentacam HR verwendet.

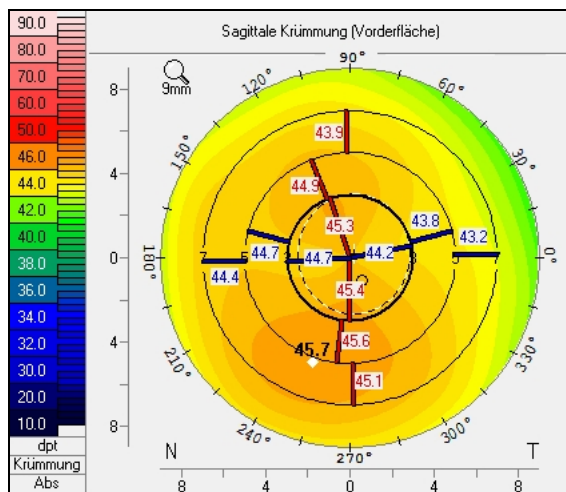
Gemäß dem Scheimpflug-Prinzip kann die gewünschte Objektebene in maximaler Schärfe dargestellt werden, wenn sich Objekt-, Objektiv- und Bildebene in einer Geraden schneiden. Dabei werden nur jene Objektteile beleuchtet, die im Mittelpunkt stehen sollen. Der vordere Augenabschnitt wird so in einem schräg aufgenommenen scharfen Schnittbild dargestellt. Somit kann die Vorder- und Rückfläche der Hornhaut dreidimensional abgebildet werden und eine quantitative Auswertung ist möglich. Durch Kombination der Höhendaten aus den einzelnen Schnittbildern entsteht eine dreidimensionale Rekonstruktion der Hornhaut und es werden sogenannte Höhenkarten der Hornhautvorderfläche (Abbildung 11) und der Hornhaurückfläche (Abbildung 12) erstellt. Krümmung und Brechwerte der Vorder- und Rückfläche der Hornhaut (Abbildung 13) sowie die Hornhautdicke (Abbildung 14) und die Tiefe der Augenvorderkammer können erhoben und in Form einer farbcodierten Topographiekarte dargestellt werden.(2)



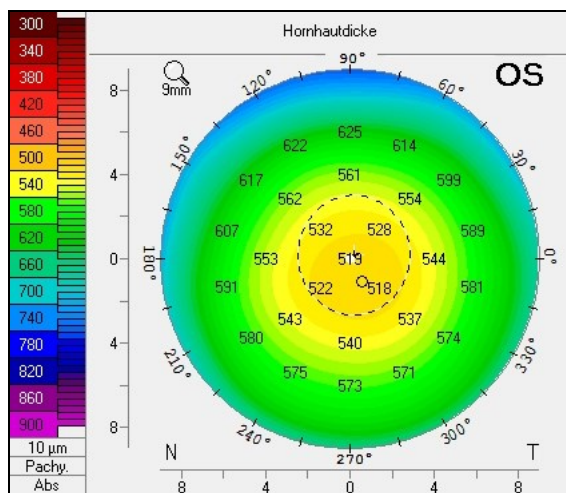
**Abbildung 11:** Höhenkarte der Hornhautvorderfläche



**Abbildung 12:** Höhenkarte der Hornhaurückfläche



**Abbildung 13:** Sagittale Krümmungskarte der Hornhautvorderfläche



**Abbildung 14:** Hornhautdickenkarte

## 2.2.2 Spaltlampenbiomikroskopie und Fundoskopie

Mit der Spaltlampe wird der gesamte vordere Augenabschnitt inklusive Lider und Bindehaut untersucht. Außerdem sollen Lider und Periokularregion auf Anomalien untersucht werden. Eine Überprüfung der Bindehaut auf Reizungen, vor allem nach jahrelangem Tragen von Kontaktlinsen, ist essenziell. Eine unebene Konjunktiva, zum Beispiel durch Operationsnarben, kann zu Problemen beim Andocken des Laser-PatientInnen-Interfaces führen.(2)

Das größte Augenmerk sollte bei der Spaltlampenuntersuchung auf das Zielorgan, die Hornhaut, gelegt werden. Jahrelanges Tragen von Kontaktlinsen kann zu einem dichten,

zirkulären Netz aus Blutgefäßen im Randbereich der Hornhaut führen, das bei der Operation zu diffusen Blutungen führen könnte. Eventuell bestehende Trübungen der Hornhaut müssen dokumentiert werden. Ebenso ist die Iris auf Entzündungen und die Linse auf Trübungen mit der Spaltlampe zu untersuchen.(2)

Der hintere Augenabschnitt wird mittels biomikroskopischer Fundoskopie an der Spaltlampe überprüft. Hier sollen Zufallsbefunde des Augenhinterabschnitts erhoben und dokumentiert werden, damit diese bei postoperativen Komplikationen nicht mit der Operation in Verbindung gebracht werden. Makuladegenerationen sollen gegebenenfalls erkannt und die Papille auf glaukomatöse Veränderungen inspiziert werden.(2)

### **2.2.3 Refraktionsbestimmung**

Um einen raschen Überblick über die Fehlsichtigkeit zu bekommen, wird die Refraktion mit einem automatischen Messgerät, einem Autorefraktometer, gemessen. Auf Basis dieser automatisiert erhobenen Werte wird durch einen subjektiven Abgleich unter Hilfe von Probierbrillen und –gläsern der unkorrigierte und korrigierte Fernvisus erhoben, sowie die manifeste und, nach dem Eintropfen akkommodationshemmender Augentropfen, zykloplegische Refraktion ermittelt.(2)

## **2.3 Operationstechnik**

Für alle SMILE Operationen wurde ein VisuMax<sup>®</sup> Femtosekundenlaser von Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland, verwendet.

Zur lokalen Betäubung wurden fünf bis zehn Minuten vor Beginn der Operation zwei Tropfen einer 0.8-prozentigen Oxybuprocaine Tetrachlorid Lösung eingetropt. Danach wurde die Patientin/der Patient unter dem Laser positioniert und ein Lidsperrer zur permanenten Öffnung der Lider eingesetzt. Die Patientin/der Patient wurde gebeten, das blinkende grüne Licht während der gesamten Operation zu fixieren. Somit konnte das Auge unter dem gekrümmten Interface zentriert und das Vakuum angelegt werden.

Zuerst wurde die hintere Fläche des Lentikels angefertigt. Die Schnittrichtung verlief dabei von der Peripherie ins Zentrum. Anschließend folgte die Erstellung der vorderen Schnittfläche mit Schnittrichtung aus dem Zentrum in die Peripherie. Bei der 120° Position wurde eine 4 mm große Inzision gesetzt, durch die der Lentikel entfernt werden konnte.

Der Lentikeldurchmesser betrug bei allen Augen 6,5 mm und der Capdurchmesser 7.5 mm. Für den Seitenschnitt des Lentikels wurde als Mindestdicke des Lentikels 15  $\mu\text{m}$  gewählt und die Capdicke auf 120  $\mu\text{m}$  festgelegt. Der Laser war auf eine Pulsfrequenz von 500 kHz und eine Pulsenergie von 170 nJ eingestellt. Der Abstand der Laserspots betrug 4.5  $\mu\text{m}$  beim Lentikelschnitt und 2  $\mu\text{m}$  beim Schnitt der Lentikelkante.

Mit einem stumpfen Instrument (modifizierter Dissektor nach Güell) wurden verbliebene Gewebsbrücken zwischen Vorder- und Hinterfläche des Lentikels und der übrigen Hornhaut getrennt. Danach wurde der Lentikel über die 4 mm große Schnittstelle mit einer Pinzette entfernt. Die dadurch entstandene stromale Tasche wurde mit einer Kombination aus Natriumchlorid und Dexamethason Sodium Phosphat im Verhältnis 1:1 gespült. Am Ende der Prozedur wurde ein Tropfen Ofloxacin 0.3% eingetropt.

## **2.4 Medikamentöse Nachbehandlung**

In der ersten postoperativen Woche tropften alle PatientInnen eine Kombination aus Dexamethason 0.1% und Tobramycin 0.3% viermal täglich ein und reduzierten die Tropffrequenz jede weitere Woche um einen Tropfen täglich. Außerdem wurden die PatientInnen angehalten, zusätzlich konservierungsmittelfreie benetzende Augentropfen alle zwei Stunden nach der Operation und danach mindestens viermal täglich für einen Monat zu verwenden.

## **2.5 Postoperative Untersuchungen**

Drei Monate nach der Smile-Operation erfolgte die Abschlussuntersuchung aller PatientInnen. Dabei wurde die Refraktion bestimmt und eine Scheimpflugaufnahme und eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt. Ermittelt wurden der unkorrigierte (UDVA) und korrigierte (CDVA) Fernvisus, sowie das mittlere sphärische Äquivalent (MRSE) und der refraktive Astigmatismus. Der korneale Wellenfrontfehler wurde wieder mittels Root Mean Square höherer Aberrationen (RMS HOA) quantifiziert. Außerdem wurde die mittlere Brechkraft der Hornhaut (K-value) und die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle bestimmt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Präoperative PatientInnen-Charakteristika

Eingeschlossen wurden 94 Augen von 48 PatientInnen. Das mittlere Alter betrug  $34.8 \pm 8.8$  (19 bis 60) Jahre. Die präoperativen Charakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Präoperative PatientInnen-Charakteristika

<b>Präoperative PatientInnen-Charakteristika:</b>	
MRSE [D]	$-5.78 \pm 1.76$ (-10.0 bis -2.88)
Refraktiver Astigmatismus [D]	$0.59 \pm 0.59$ (0 bis 3.5)
CDVA [logMAR]	$-0.02 \pm 0.06$ (-0.10 bis 0.20)
Pachymetrie [ $\mu\text{m}$ ]	$554 \pm 31$ (491 bis 646)
Mittlerer K-Wert [D]	$43.6 \pm 1.4$ (40.4 bis 46.6)
RMS HOA 6mm [ $\mu\text{m}$ ]	$0.36 \pm 0.09$ (0.22 bis 0.70)

Alle Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung zu verstehen. MRSE = Mittleres sphärisches Äquivalent, D = Dioptrien, CDVA = korrigierte Distanzsehschärfe, K-Wert = mittlere Brechkraft der Hornhaut, RMS HOA = Root Mean Square der Aberrationen höherer Ordnung

### 3.2 Refraktive Ergebnisse

Die refraktiven Ergebnisse 3 Monate nach der SMILE Behandlung sind in Tabelle 2 angeführt.

**Tabelle 2:** Postoperative PatientInnen-Charakteristika

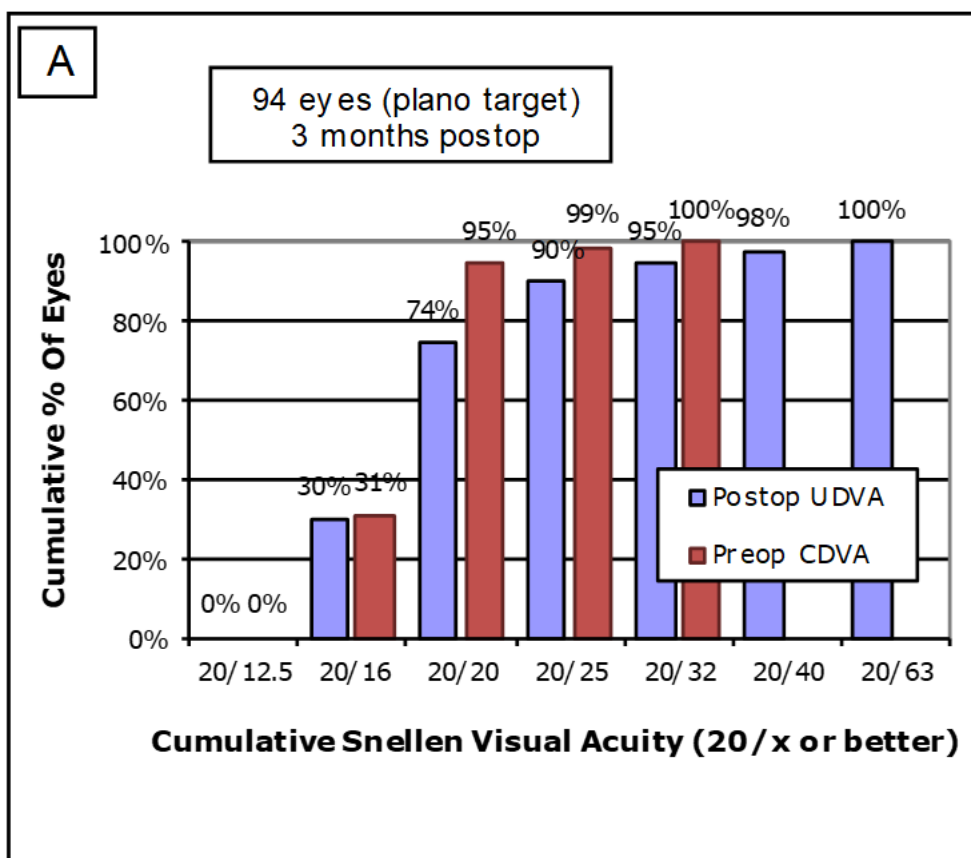
<b>Postoperative PatientInnen-Charakteristika:</b>	
UDVA [logMAR]	0.01 ± 0.11 (-0.10 bis 0.40)
MRSE [D]	0.00 ± 0.30 (-1,38 bis 1.00)
Refraktiver Astigmatismus [D]	0.10 ± 0.29 (0.00 bis 1.5)
CDVA [logMAR]	-0.03 ± 0.06 (-0.10 bis 0.20)
Pachymetrie [ $\mu\text{m}$ ]	461 ± 40 (381 bis 547)
Mittlerer K-Wert [D]	39.2 ± 1.9 (35.2 bis 42.4)
RMS HOA 6mm [ $\mu\text{m}$ ]	0.75 ± 0.31 (0.28 bis 1.70)

Alle Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung zu verstehen. UDVA = unkorrigierte Distanzsehschärfe, MRSE = Mittleres sphärisches Äquivalent, D = Dioptrien, CDVA = korrigierte Distanzsehschärfe, K-Wert = mittlere Brechkraft der Hornhaut, RMS HOA = Root Mean Square der Aberrationen höherer Ordnung

### 3.2.1 Effektivität

Das Ziel jedes refraktiven Eingriffes ist es, nach der Operation unkorrigiert gleich gut zu sehen wie vor der Operation mit Brille oder Kontaktlinse. Um die Effektivität der Methode graphisch darzustellen, wird der Anteil der Augen, die präoperativ eine gewisse korrigierte Sehschärfe erreichten, jenem Anteil der Augen, die postoperativ dieselbe Sehschärfe unkorrigiert erreichten, gegenübergestellt.

**Abbildung 15:** Effektivität: Präoperative korrigierte Distanzsehschärfe versus postoperative unkorrigierte Distanzsehschärfe



### Uncorrected Distance Visual Acuity

Präoperativ wiesen sämtliche Augen einen korrigierten Fernvisus von mindestens 0.6 (Snellen 20/32) oder besser auf. Der maximale korrigierte Fernvisus lag vor der Operation bei 31% der Augen bei 1.25 (Snellen 20/16).

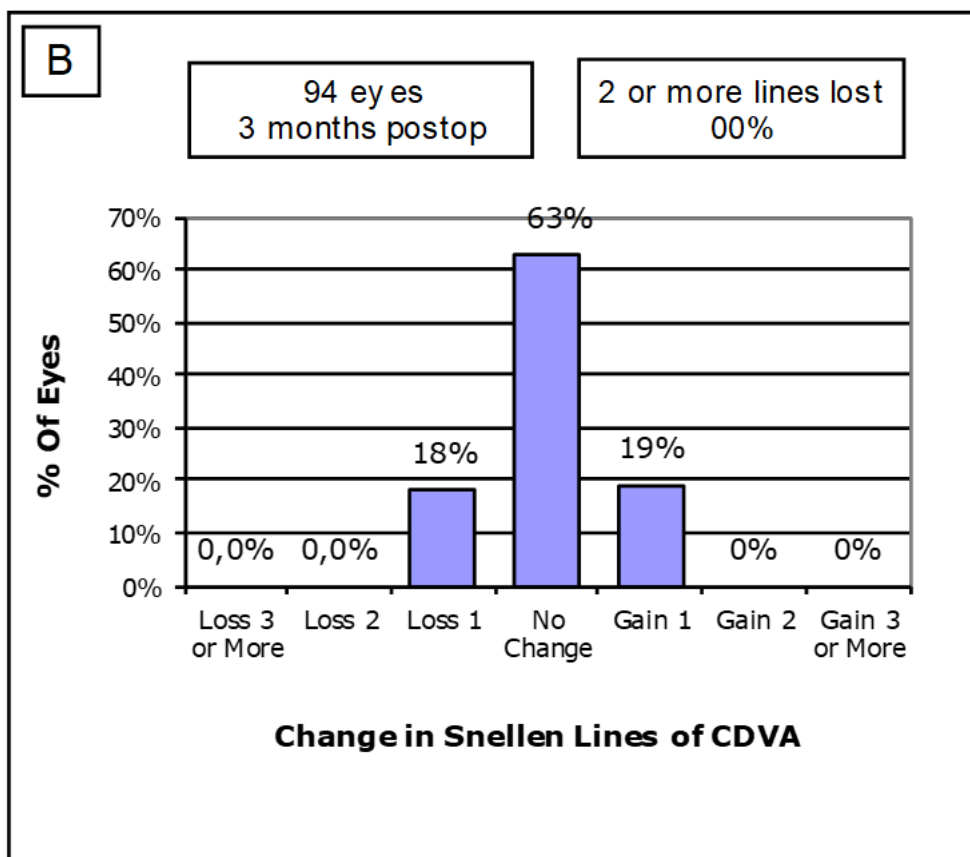
Alle Augen erreichten nach der Operation eine unkorrigierte Sehschärfe von gleich oder größer 0.3 (Snellen 20/63). Siebzig Augen (74%) kamen nach der Operation auf UDVA von 1.0 (Snellen 20/20) oder besser, und 85 Augen (90%) erreichten mindestens 0.8

(Snellen 20/25). Achtundzwanzig Augen (30%) erreichten postoperativ eine unkorrigierte Sehschärfe von 1.25 (Snellen 20/16).

### 3.2.2 Sicherheit

Zur Auswertung der Sicherheit der Methode wird die korrigierte präoperative Sehschärfe der korrigierten postoperativen Sehschärfe gegenübergestellt. So kann beurteilt werden, wie viele Augen nach der Operation mit Sehbehelf an Sehschärfe verloren oder gewonnen haben. Als Komplikation ist in der refraktiven Chirurgie ein Verlust von zwei oder mehr Zeilen an korrigierter Sehschärfe definiert.

**Abbildung 16:** Sicherheit: Veränderungen der korrigierten Distanzsehschärfe drei Monate postoperativ



### Change in Corrected Distance Visual Acuity

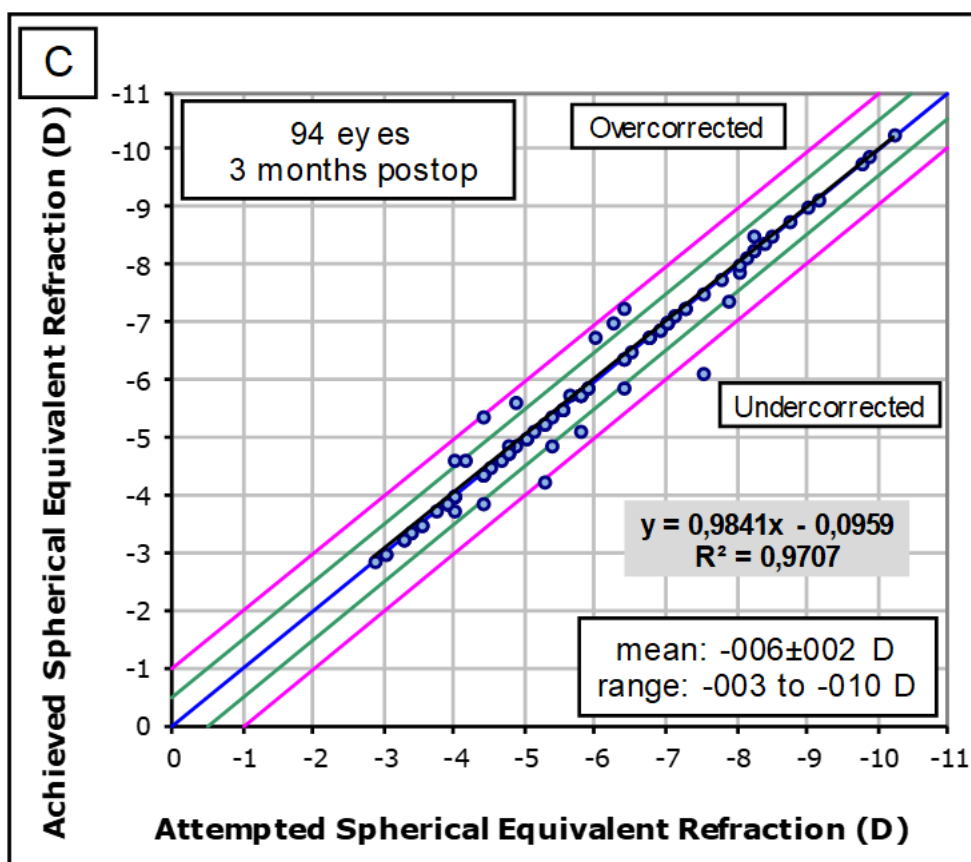
Von 94 Augen gewannen 18 Augen (19%) eine Zeile an korrigierter Sehschärfe. Siebzehn Augen (18%) verloren eine Zeile an korrigierter Sehschärfe. Bei 59 Augen (63%) blieb der korrigierte Fernvisus postoperativ unverändert.

Kein inkludiertes Auge gewann oder verlor zwei oder mehr Zeilen an korrigierter Sehschärfe.

### 3.2.3 Genauigkeit der sphärischen Korrektur

Zur Beurteilung der Genauigkeit der Methode wird in dieser Grafik die intendierte sphärische Korrektur jedes Auges mit der erreichten sphärischen Korrektur verglichen.

**Abbildung 17:** Genauigkeit der sphärischen Korrektur: Präoperativ erwartetes Sphärisches Äquivalent versus postoperativ erreichtes Sphärisches Äquivalent



### Spherical Equivalent Attempted vs Achieved

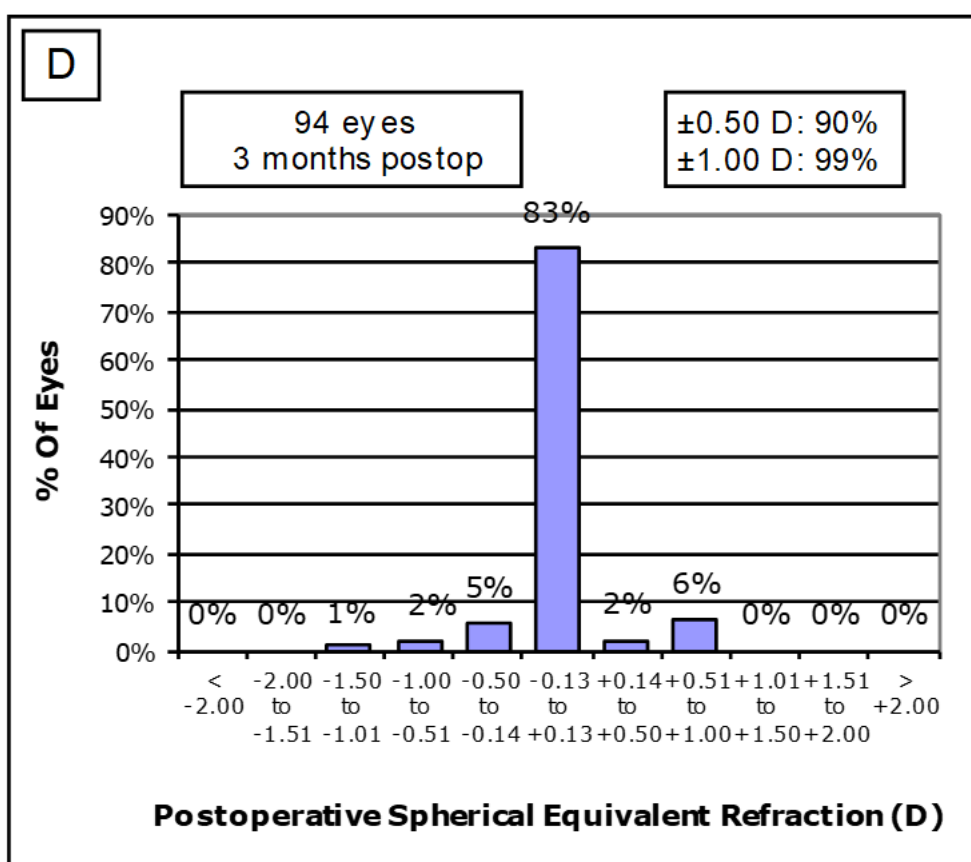
Das mittlere sphärische Äquivalent betrug präoperativ  $-5.78 \pm 1.76$  D (-10.0 bis -2.88). Postoperativ lag das mittlere sphärische Äquivalent bei  $0.00 \pm 0.30$  D (-1.38 bis 1.00).

Auf der blauen Geraden befinden sich all jene der 94 Augen, die die geplante Korrektur genau erreicht haben. Neunzig Prozent der Augen erzielten ein mittleres sphärisches Äquivalent im Bereich  $\pm 0.50$  D. Neunundneunzig Prozent lagen innerhalb  $\pm 1.00$  D der Zielrefraktion. Nur ein Auge lag drei Monate postoperativ außerhalb dieses Bereiches.

Sechs Augen (6%) wurden überkorrigiert und drei Augen (3%) unterkorrigiert. Insgesamt lagen somit 10% der Augen außerhalb  $\pm 0.50$  D der geplanten Zielrefraktion.

In der folgenden Grafik wird ebenfalls die Genauigkeit der Methode abgebildet. Es wird gezeigt, wie groß postoperativ der Anteil der Augen innerhalb eines gewissen Refraktionsbereiches war.

**Abbildung 18:** Genauigkeit der sphärischen Korrektur: Postoperatives Sphärisches Äquivalent



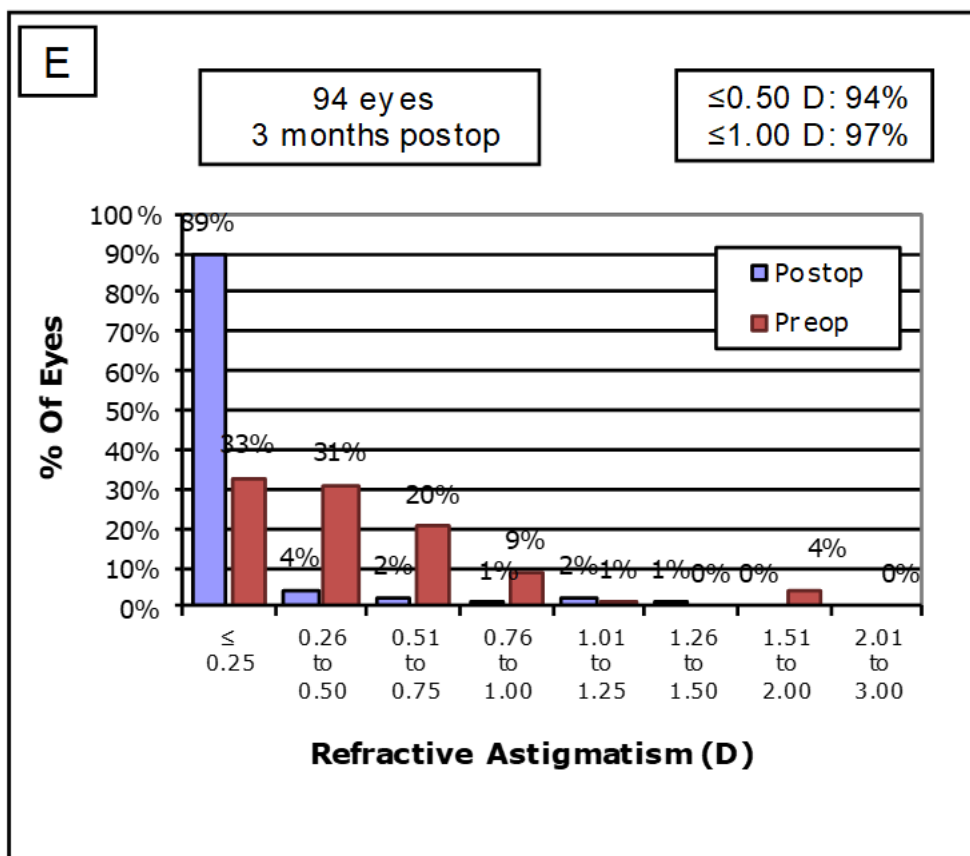
### Spherical Equivalent Refractive Accuracy

Fünfundachtzig Augen (90%) erreichten eine postoperative Refraktion innerhalb  $\pm 0.50$  D. Das sphärische Äquivalent betrug drei Monate nach der Operation bei 78 von 94 Augen (83%) zwischen  $-0.13$  und  $+0.13$  D. Fünf Augen (5%), erreichten ein Sphärisches Äquivalent zwischen  $-0.50$  und  $-0.14$  D. Jeweils zwei Augen (2%) wiesen eine Refraktion von  $-1.50$  bis  $-1.01$  D beziehungsweise  $+0.14$  bis  $+0.50$  D auf. Nur 1 Auge hatte nach der Operation eine Refraktion von  $-1.50$  bis  $-1.01$  D. Ein sphärisches Äquivalent von  $+0.51$  bis  $+1.00$  D hatten sechs Augen. Kein Auge lag postoperativ außerhalb des Bereichs  $\pm 1.5$  D.

### 3.2.4 Genauigkeit der astigmatischen Korrektur

Die nachstehende Grafik zeigt die Genauigkeit der astigmatischen Korrektur der Methode. Es wird dazu der Anteil der Augen mit einem bestimmten präoperativen Astigmatismusbetrag jenem Anteil der Augen, die postoperativ denselben Astigmatismusbetrag erreichten, gegenübergestellt.

**Abbildung 19:** Genauigkeit der astigmatischen Korrektur: Präoperativer refraktiver Astigmatismus versus postoperativer refraktiver Astigmatismus



### Refractive Astigmatismus

Vor der Operation wiesen 33% der Augen einen refraktiven Astigmatismus von 0.25 D oder weniger auf. Neunundzwanzig Augen (31%) hatten präoperativ einen Astigmatismus zwischen 0.26 und 0.50 D. Bei 20% zeigte sich ein Astigmatismus zwischen 0.51 und 0.75 D und bei 9% lag dieser zwischen 0.76 und 1.00 D. Nur 4% hatten präoperativ einen refraktiven Astigmatismus zwischen 1.51 bis 2.00 D.

Drei Monate nach der SMILE-Operation wiesen 84 Augen (89%) einen Astigmatismus von nur 0.25 D oder weniger auf. Vier Augen hatten einen postoperativen Astigmatismus zwischen 0.26 und 0.50 D und zwei Augen zwischen 0.51 und 0.75 D. Ein Auge

präsentierte sich mit einer astigmatischen Fehlsichtigkeit im Bereich von 0.76 bis 1.00 D und zwei Augen lagen zwischen 1.01 bis 1.25 D. Ein postoperativer Astigmatismus von 1.26 bis 1.50 D trat nur bei einem Auge auf.

Zusammenfassend betrug bei 94% der Augen der Astigmatismus drei Monate nach der Operation  $\leq 0.50$  D und bei 97%  $\leq 1.00$  D.

### **3.2.5 Aberrationen höherer Ordnung**

Der korneale Wellenfrontfehler wird mittels Root Mean Square höherer Aberrationen (RMS HOA) quantifiziert. So kann die optische Qualität eines korrigierten Auges vor und nach der Operation objektiv beurteilt werden.

Der RMS HOA lag vor der Operation bei  $0.36 \pm 0.09$  (0.22 bis 0.70)  $\mu\text{m}$ . Postoperativ wurde ein RMS HOA von  $0.75 \pm 0.31$  (0.28 bis 1.70)  $\mu\text{m}$  gemessen. Das bedeutet es kam zu einem mittleren Anstieg höherer Aberrationen von 0.39  $\mu\text{m}$ .

## 4 Diskussion

Die Small Incision Lenticule Extraktion, kurz SMILE, ist eine neue Technik der refraktiven Hornhautchirurgie, die in den letzten Jahren zunehmend an Akzeptanz und Beliebtheit gewonnen hat. Im Vergleich zu LASIK, dem derzeitigen Goldstandard in der keratorefraktiven Chirurgie, wird die Operation allein mit einem Femtosekundenlaser durchgeführt.(39) Durch das Fehlen eines zirkulären Flapschnitts werden weniger postoperative Komplikationen wie Augentrockenheit erwartet, da die Innervation der Kornea geschont wird.(47) Auch in Bezug auf Sicherheit, Effektivität und Vorhersagbarkeit kann SMILE mit den Ergebnissen der LASIK-Technik mithalten. Dennoch ist SMILE eine technisch anspruchsvolle Operationstechnik, die eine chirurgische Kompetenz voraussetzt und bei der sich durchaus eine Lernkurve in den Ergebnissen abzeichnet.(39)

Die Ergebnisse der ersten 94 Augen, die an der medizinischen Universität Graz mit SMILE behandelt wurden, sprechen für eine gute Effektivität der Technik. Nach der Operation erzielten 74% der behandelten Augen einen unkorrigierten Fernvisus von 1.0 (Snellen 20/20) oder besser. 30% erreichten eine unkorrigierte Sehschärfe von 1.25 (Snellen 20/16). Etwas bessere Ergebnisse berichteten Lin et al, die in ihrer Studie mit 60 Augen drei Monate postoperativ bei 85% der Augen eine unkorrigierte Sehschärfe von mindestens 1.0 (Snellen 20/20) erreichten. In einer Vergleichsgruppe, in der 51 Augen mit FS-LASIK behandelt wurden, zeigten ebenfalls 84% der Augen eine postoperative unkorrigierte Sehschärfe von 1.0 (Snellen 20/20).(40)

In einer Studie von Ganesh et al erreichten 84% von 50 mit SMILE behandelten Augen drei Monate postoperativ ebenfalls eine unkorrigierte Sehschärfe von 1.0 (Snellen 20/20).(38)

Shah et al beobachteten sechs Monate nach einer SMILE Behandlung bei 62% von 39 behandelten Augen eine unkorrigierte Sehschärfe von 1.0 (Snellen 20/20) oder besser.(37) Auch Hjortdal et al, die in einer retrospektiven Auswertung 670 Augen analysierten, beschrieben eine postoperative unkorrigierte Sehschärfe von 1.0 (Snellen 20/20) bei 61% der Augen. (52)

In einer rezenten Metanalyse von Moshifar et al wurden sogar 1759 mit SMILE behandelte Augen analysiert und es zeigte sich bei 62% der Augen eine unkorrigierte Sehschärfe von

1.0 (logMAR 0.00) oder besser. Gegenübergestellt wurden 36822 Augen nach einer LASIK Behandlung, wovon 71% der Augen eine unkorrigierte Sehschärfe von mindestens 1.0 (logMAR 0.00) erreichten.(53)

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Auswertung müssen unter dem Blickwinkel bewertet werden, dass es sich dabei um die ersten Augen, die an der Universitäts-Augenklinik Graz mit dieser neuen Methode behandelt wurden, handelt. SMILE ist eine technisch anspruchsvolle Methode, bei der eine chirurgische Kompetenz vorauszusetzen ist. Eine gewisse Lernkurve ist bekannt. Trotz dieses Umstandes sind die präsentierten postoperativen Ergebnisse vergleichbar mit jenen der angeführten Publikationen.(37,38,52)

Die Sicherheit einer SMILE Operation wird anhand eines Gewinnes oder Verlustes an korrigierter Sehschärfe (CDVA) ermessen. Generell wird ein Verlust oder Gewinn von zwei oder mehr Zeilen als signifikant bezeichnet und stellt eine für die Patientin/den Patienten relevante Veränderung dar. Von den 94 ausgewerteten Augen verlor keines zwei oder mehr Zeilen an korrigierter Sehschärfe. Bei 63% blieb die korrigierte Sehschärfe unverändert und 19% gewannen eine Zeile. Nur 17 Augen verloren drei Monate postoperativ eine Zeile an korrigierter Sehschärfe. In diese Studie wurden gemäß den Einschlusskriterien allerdings nur Fälle ohne intraoperative Komplikationen inkludiert. Es muss erwähnt werden, dass es bei einem Auge nach Schwierigkeiten bei der Lentikelentfernung zu einer ausgeprägten kornealen Narbenbildung kam, sodass in weiterer Folge eine Keratoplastik durchgeführt werden musste.

Auch Ivarsen et al beschrieben in ihrer Studie eine beobachtete Lernkurve der ChirurgInnen, die das postoperative Outcome beeinflusste. Von 1500 Augen verloren 24 Augen zwei oder mehr Zeilen an korrigierter Sehschärfe. Davon befanden sich acht dieser Augen unter den ersten 100 PatientInnen, die mit der neuen Methode behandelt wurden.(39)

In einer Metanalyse von Moshifar et al wurde berichtet, dass von 1759 Augen nur 0.5% zwei oder mehr Zeilen an korrigierter Sehschärfe verloren haben. Bei 60% der Augen blieb die korrigierte Sehschärfe unverändert und bei 31% kam es zu einem Anstieg der korrigierten Sehschärfe.(53)

Bei der Studie von Lin et al blieb bei 97% der 60 behandelten Augen die korrigierte Sehschärfe drei Monate postoperativ unverändert. Nur jeweils 2% verloren jeweils eine beziehungsweise zwei Zeilen und kein Auge verlor mehr als zwei Zeilen an korrigierter Sehschärfe.(40)

Shah et al beschreiben in ihrer Studie eine unveränderte korrigierte Sehschärfe bei 70% von 47 Augen. Nur 4% verloren eine Zeile, während 21% eine Zeile dazugewannen.(37)

Bei Hjortdal et al verloren 2% zwei Zeilen an korrigierter Sehschärfe, während 49% keine Änderung aufwiesen. 30% von 670 behandelten Augen gewannen drei Monate postoperativ eine Zeile und 4% erreichten sogar zwei Zeilen oder mehr.(52)

Lin et al führen Veränderungen der korrigierten Sehschärfe in erster Linie auf postoperativ trockene Augen zurück – eine häufige, oft reversible Komplikation nach einem refraktiven Eingriff.(40) Andere Autoren vermuten, dass vor allem die Dicke des Caps und der beinahe unbeschädigte anteriore korneale Nervenplexus für zuverlässige und genaue Ergebnisse einer SMILE Behandlung verantwortlich sind. Außerdem sei SMILE eine anspruchsvolle refraktiv-chirurgische Technik, deren Sicherheit auch auf der Kompetenz und Erfahrung der Chirurgin/des Chirurgen basiere.(53)

Um die Genauigkeit und Vorhersagbarkeit einer SMILE Operation zu veranschaulichen, wurde die intendierte sphärische Korrektur jedes Auges der erreichten sphärischen Korrektur gegenübergestellt. Generell lag das mittlere sphärische Äquivalent drei Monate nach der Operation bei  $0.00 \pm 0.30$  D (-1.38 bis 1.00). 90% der 94 an der Studie beteiligten Augen erreichten drei Monate nach der Operation ein mittleres sphärisches Äquivalent zwischen +0.50 und -0.50 D.

Bei Lin et al wurde nach ebenfalls drei Monaten bei 98% von 60 Augen ein mittleres sphärisches Äquivalent zwischen  $\pm 1.00$  D gemessen. Es gab dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen der SMILE und LASIK Gruppe.(40)

Ivarsen et al geben in ihrer Studie mit 106 Augen ein mittleres sphärisches Äquivalent zwischen  $\pm 1.00$  D bei 97% nach drei Monaten an.(54)

Shah et al erreichten bei 39 mit SMILE behandelten Augen sogar ein mittleres sphärisches Äquivalent von  $\pm 1.00$  D bei 100% und  $\pm 0.50$  D bei 91%.(37)

Bei refraktiven Eingriffen kommt es meist zur Induktion von Aberrationen höherer Ordnung. Lin et al beobachteten in ihrer Studie ein höheres Ausmaß an HOAs in der FS-LASIK Gruppe als in der SMILE Gruppe. Sie führten dies darauf zurück, dass die Konstruktion eines Flaps mit einem mechanischen Mikrokeratom bei LASIK ein höheres Risiko für HOAs birgt als eine minimale korneale Inzision mittels Laser bei SMILE. Bei SMILE bleibt die übrige Kornea bis auf den kleinen Einschnitt unverletzt, was sich

vorteilhaft auf die biomechanische Stabilität auswirkt und das Risiko für HOAs reduziert.(40)

Shah et al beobachteten in ihrer Studie bei 47 Augen eine signifikante Zunahme des Root Mean Square Values bei allen Aberrationen höherer Ordnung, vor allem von Coma und sphärischer Aberration.(37) Es wurde diskutiert, ob eine ungenaue Zentrierung während des SMILE Eingriffes das Risiko für HOAs erhöhe. Im Gegensatz zu LASIK muss bei SMILE die Chirurgin/der Chirurg selbst eine adäquate Zentrierung des Auges vornehmen, die stark von der Fokussierung der Patientin/des Patienten und somit von deren/dessen Mitarbeit abhängig ist. Je nach Erfahrung der Chirurgin/des Chirurgen könnte dies das Risiko für Dezentrierungen erhöhen. Dennoch wird von einigen AutorInnen eine geringe Zunahme von HOAs und eine gleiche bis höhere PatientInnen-Zufriedenheit nach SMILE im Vergleich zur LASIK beschrieben.(53)

Potentielle biomechanische Vorteile der SMILE gegenüber der LASIK werden kontrovers diskutiert. Da die stärkeren anterioren stromalen Lamellen durch das Entfallen eines Flapschnittes weniger durchtrennt werden als bei der LASIK, ergibt sich ein hypothetischer Vorteil einer höheren biomechanischen postoperativen Stabilität der Kornea nach der SMILE. Dieser Effekt konnte aber bis dato noch nicht in klinischen Studien bestätigt werden. Durch das Entfallen der vertikalen Schnitte soll die Innervation der Kornea bei der SMILE im Vergleich zur LASIK geschont werden, was zu geringeren postoperativen Trockenheitsbeschwerden führen könnte.(53) Die beiden genannten Punkte wurden im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht.

Anhand der Ergebnisse der ersten an der medizinischen Universität Graz mit SMILE behandelten Augen ist zusammenfassend zu sagen, dass es sich um eine sichere, genaue und effektive Technik zur Behandlung von Myopie und Astigmatismus handelt.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GHS, u. a. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(4):305–15.
2. Kohnen T. *Refraktive Chirurgie.* 2011. Aufl. Berlin u.a.: Springer; 2011. 284 S.
3. Schaeffel F. Myopia: The Importance of Seeing Fine Detail. *Curr Biol.* 4. April 2006;16(7):R257–9.
4. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven VJM, Anastasopoulos E, u. a. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology.* Juli 2015;122(7):1489–97.
5. Bühren J, Kohnen T. Anwendung der Wellenfrontanalyse in Klinik und Wissenschaft. *Ophthalmol.* 2007;104(10):909–25.
6. Chalita MR, Chavala S, Xu M, Krueger RR. Wavefront analysis in post-LASIK eyes and its correlation with visual symptoms, refraction, and topography. *Ophthalmology.* März 2004;111(3):447–53.
7. Gupta N, Wolffsohn JSW, Naroo SA. Comparison of near visual acuity and reading metrics in presbyopia correction. *J Cataract Refract Surg.* August 2009;35(8):1401–9.
8. Bach M, Wesemann W, Kolling G, Bühren J, Krastel H, Schiefer U. Photopisches Kontrastsehen. *Ophthalmol.* 2008;105(1):46–59.
9. Knorz MC. Derzeitiger Stand der refraktiven Chirurgie an Hornhaut und Linse. *Ophthalmol.* 2013;110(7):683–95.
10. Kohnen T, Neuhann T, Knorz M. Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe durch die DOG und den BVA. *Ophthalmol.* 2011;108(9):869.
11. Hugger P, Kohnen T, La Rosa FA, Holladay JT, Koch DD. Comparison of changes in manifest refraction and corneal power after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* Jänner 2000;129(1):68–75.

12. Bafna S, Kohnen T, Koch DD. Axial, instantaneous, and refractive formulas in computerized videokeratography of normal corneas. *J Cataract Refract Surg.* 1. September 1998;24(9):1184–90.
13. Freeman IL. Collagen polymorphism in mature rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. Februar 1978;17(2):171–7.
14. Cintron C, Schneider H, Kublin C. Corneal scar formation. *Exp Eye Res.* 11. November 1973;17(3):251–9.
15. Klyce SD, Beuerman RM. Structure and function of the cornea. In: *The cornea.* 1988. S. 3–54.
16. Srinivasan R, Leigh WJ. Ablative photodecomposition: action of far-ultraviolet (193 nm) laser radiation on poly(ethylene terephthalate) films. *J Am Chem Soc.* 1. Dezember 1982;104(24):6784–5.
17. Srinivasan R, Mayne-Banton V. Self-developing photoetching of poly(ethylene terephthalate) films by far-ultraviolet excimer laser radiation. *Appl Phys Lett.* 15. September 1982;41(6):576–8.
18. Basting D, Marowsky G. *Excimer Laser Technology.* 2005. Aufl. Berlin ; New York: Springer; 2005. 433 S.
19. Delmdahl R. The excimer laser: Precision engineering. *Nat Photon.* Mai 2010;4(5):286–286.
20. Boulnois J-L. Photophysical processes in recent medical laser developments: A review. *Lasers Med Sci.* 1986;1(1):47–66.
21. Niemz MH. *Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications.* 3rd ed. 2004. Berlin: Springer; 2007. 324 S.
22. Mrochen M, Donges A, Korn G. Femtosekundenlaser für die refraktive Hornhautchirurgie. *Ophthalmol.* 1. Dezember 2006;103(12):1005–13.
23. Cherry PM. The treatment of pain following excimer laser photorefractive keratectomy: additive effect of local anesthetic drops, topical diclofenac, and bandage soft contact. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996;(27):477–80.

24. Campos M, Hertzog L, Wang XW, Fasano AP, McDonnell PJ. Corneal surface after deepithelialization using a sharp and a dull instrument. *Ophthalmic Surg.* 1992;(23):618–21.
25. Chen CC, Chang JH, Lee JB, Javier J, Azar DT. Human corneal epithelial cell viability and morphology after dilute alcohol exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* August 2002;(43):2593–602.
26. Kohnen T, Klaproth OK, Derhartunian V, Kook D. Ergebnisse von 308 konsekutiven Femtosekundenlaserschnitten für die LASIK. *Ophthalmol.* 1. Mai 2010;107(5):439–45.
27. Solomon KD, Fernández de Castro LE, Sandoval HP, Biber JM, Groat B, Neff KD, u. a. LASIK World Literature Review. *Ophthalmology.* 1. April 2009;116(4):691–701.
28. Rosa AM, Murta JN, Quadrado MJ, Tavares C, Lobo C, Van Velze R, u. a. Femtosecond laser versus mechanical microkeratomes for flap creation in laser in situ keratomileusis and effect of postoperative measurement interval on estimated femtosecond flap thickness. *J Cataract Refract Surg.* 1. Mai 2009;35(5):833–8.
29. Qazi MA, Sanderson JP, Mahmoud AM, Yoon EY, Roberts CJ, Pepose JS. Postoperative changes in intraocular pressure and corneal biomechanical metrics. *J Cataract Refract Surg.* 1. Oktober 2009;35(10):1774–88.
30. Condon PI, O’Keefe M, Binder PS. Long-term results of laser in situ keratomileusis for high myopia: Risk for ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 1. April 2007;33(4):583–90.
31. Maldonado-Codina CMS, Morgan PB, Efron N. Thermal Consequences of Photorefractive Keratectomy. [Miscellaneous Article]. *Cornea.* Juli 2001;20(5):509–15.
32. Salomão MQ, Ambrósio R, Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* Oktober 2009;35(10):1756.
33. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye Vis.* 2014;1:3.

34. Wei S, Wang Y. Comparison of corneal sensitivity between FS-LASIK and femtosecond lenticule extraction (ReLEx flex) or small-incision lenticule extraction (ReLEx smile) for myopic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1. Juni 2013;251(6):1645–54.
35. Sekundo W. *Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): Principles, Techniques, Complication Management, and Future Concepts*. 1st ed. 2015. New York, NY: Springer; 2015. 246 S.
36. Sekundo W, Kunert K, Russmann C, Gille A, Bissmann W, Stobrawa G, u. a. First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia. *J Cataract Refract Surg*. 1. September 2008;34(9):1513–20.
37. Shah R., Shah S., Sengupta S. Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. Jänner 2011;37(1):127–37.
38. Ganesh S., Gupta R. Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser- assisted lasik with smile in patients with myopia or myopic astigmatism. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. September 2014;30(9):590–6.
39. Ivarsen A, Asp S, Hjortdal J. Safety and Complications of More Than 1500 Small-Incision Lenticule Extraction Procedures. *Ophthalmology*. 1. April 2014;121(4):822–8.
40. Lin F, Xu Y, Yang Y. Comparison of the Visual Results After SMILE and Femtosecond Laser-Assisted LASIK for Myopia. *J Refract Surg*. 1. April 2014;30(4):248–54.
41. Sekundo W, Gertnere J, Bertelmann T, Solomatin I. One-year refractive results, contrast sensitivity, high-order aberrations and complications after myopic small-incision lenticule extraction (ReLEx SMILE). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1. Mai 2014;252(5):837–43.
42. Rózsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain*. 1. Oktober 1982;14(2):105–20.
43. Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. März 1996;37(4):476–88.

44. Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, Lowe J, Dua HS. Architecture and distribution of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol.* 1. Juni 2010;94(6):784.
45. Savini G, Barboni P, Zanini M, Tseng SC. Ocular surface changes in laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *J Refract Surg.* Dezember 2004;(20(6)):803–9.
46. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis–induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology.* 1. Juni 2001;108(6):1082–7.
47. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Bartoli E. Corneal sensitivity after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 1. August 2015;41(8):1580–7.
48. Demirok A, Ozgurhan EB, Agca A, Kara N, Bozkurt E, Cankaya KI, u. a. Corneal Sensation After Corneal Refractive Surgery with Small Incision Lenticule Extraction. *Optom Vis Sci.* 1. Oktober 2013;90(10):1040–7.
49. Xu Y, Yang Y. Dry Eye After Small Incision Lenticule Extraction and LASIK for Myopia. *J Refract Surg.* 1. März 2014;30(3):186–90.
50. Cartwright NEK, Tyrer JR, Jaycock PD, Marshall J. Effects of Variation in Depth and Side Cut Angulations in LASIK and Thin-flap LASIK Using a Femtosecond Laser: A Biomechanical Study. *J Refract Surg.* 1. Juni 2012;28(6):419–25.
51. Pradhan KR, Reinstein DZ, Carp GI, Archer TJ, Gobbe M, Gurung R. Femtosecond Laser-Assisted Keyhole Endokeratophakia: Correction of Hyperopia by Implantation of an Allogeneic Lenticule Obtained by SMILE From a Myopic Donor. *J Refract Surg.* 1. November 2013;29(11):777–82.
52. Hjortdal JØ, Vestergaard AH, Ivarsen A, Ragnathan S, Asp S. Predictors for the Outcome of Small-incision Lenticule Extraction for Myopia. *J Refract Surg.* 1. Dezember 2012;28(12):865–71.
53. Moshirfar M, McCaughey MV, Reinstein DZ, Shah R, Santiago-Caban L, Fenzl CR. Small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg.* 1. März 2015;41(3):652–65.

54. Ivarsen A, Hjortdal J. Correction of Myopic Astigmatism With Small Incision Lenticule Extraction. *J Refract Surg.* 1. April 2014;30(4):240–7.