

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Walter Sekundo
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Einfluss intraoperativer Interface-Spülung nach Small Incision
Lenticule Extraction (SMILE) auf Effektivität, Sicherheit und
Komplikationshäufigkeit**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ralf Kind

aus Soest

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
22.11.2019

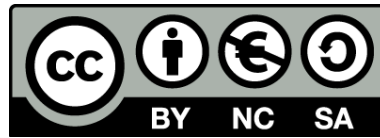
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. W. Sekundo

Korreferent: PD Dr. I. Schmack

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Refraktive Chirurgie	1
1.1.1	Verfahren der refraktiven Hornhautchirurgie	1
1.1.2	Messparameter in der Refraktivchirurgie	4
1.1.2.1	Visus	4
1.1.2.2	Refraktion	6
1.1.3	Bewertungskriterien in der Refraktivchirurgie	6
1.2	Small Incision Lenticule Extraction: SMILE	7
1.2.1	SMILE: Technik	7
1.2.2	SMILE: Ablauf	10
1.2.3	Bisherige Entwicklung und zukünftige Möglichkeiten von SMILE	11
1.2.3.1	Weiterentwicklung der SMILE-Technik	11
1.2.3.2	Vergleich zu bisherigen Verfahren	12
1.2.3.3	Zukünftige Indikationen und Möglichkeiten der Nachoperation	14
1.3	Aktuelle Literatur zum intraoperativen Spülen bei SMILE und dessen Anwendung	15
2	Fragestellung	17
3	Material und Methoden	18
3.1	Studiendesign	18
3.1.1	Patientenkollektiv	18
3.1.2	Randomisierung	19
3.2	OP-Prozedur	20
3.3	Datenerhebung und Outcome-Paramater	20
3.3.1	Visusmessung	21
3.3.2	Komplikationen	21
3.3.2.1	Intraoperative Komplikationen	21
3.3.2.2	Postoperative Komplikationen	22
3.3.3	Subgruppen	23
3.4	Statistische Auswertung	24
4	Ergebnisse	26
4.1	Prüfung auf Normalverteilung	26
4.2	Postoperativer Visus	28
4.2.1	Subgruppenanalyse nach Grad der Myopie	30
4.2.2	Effektivität	32
4.2.3	Sicherheit	34
4.3	Komplikationen	35
4.3.1	Intraoperative Komplikationen	35
4.3.2	Postoperative Komplikationen	36
5	Diskussion	37

5.1	Diskussion der Methodik	37
5.1.1	Studiendesign und -durchführung.....	37
5.1.2	Outcome-Parameter.....	38
5.1.2.1	Postoperative Refraktion und postoperativer Visus	38
5.1.2.2	Komplikationen	39
5.1.2.3	Follow-up Zeit.....	39
5.1.3	Statistische Auswertung	40
5.2	Diskussion der Ergebnisse	40
5.2.1	Postoperativer Visus.....	40
5.2.1.1	Subgruppenanalyse nach Grad der Myopie.....	41
5.2.1.2	Effektivität	42
5.2.1.3	Sicherheit.....	42
5.2.1.4	Frühe Visuserholung.....	43
5.2.2	Komplikationen	44
5.2.2.1	Intraoperative Komplikationen	44
5.2.2.2	Postoperative Komplikationen	45
5.3	Fazit.....	46
6	Zusammenfassung	47
7	Summary	48
8	Literaturverzeichnis.....	49
9	Abbildungsverzeichnis.....	58
10	Tabellenverzeichnis.....	59
11	Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis.....	61
12	Anhang	62

1 Einleitung

In diesem Kapitel erfolgt eine Einführung in den Themenkomplex der Refraktivchirurgie und insbesondere der Small Incision Lenticule Extraction (SMILE), die zur Fragestellung dieser Arbeit hinführt. Dazu werden die der Studie zu Grunde liegende OP-Technik sowie die Entwicklung dieser über die Jahre seit der Zulassung 2011 dargestellt. Darüber hinaus werden einige Grundbegriffe der Ophthalmologie erläutert, die für ein Verständnis der Kapitel 3 Material und Methoden, 4 Ergebnisse und 5 Diskussion notwendig sind. An dieser Stelle sei auch schon auf den Exkurs (siehe Anhang 2, Seite 65) verwiesen, der sich mit den anatomischen und physikalischen Grundlagen des dioptrischen Apparates, den Refraktionsanomalien, den Grundlagen der Lasertechnik und der Geschichte der refraktiven Hornhautchirurgie beschäftigt. Für das Verständnis dieser Arbeit ist das Lesen des Exkurses bei vorhandenen grundlegenden Kenntnissen über Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des dioptrischen Apparates nicht notwendig.

1.1 Refraktive Chirurgie

Der Begriff refraktive Chirurgie umfasst operative Eingriffe zur Korrektur der Brechkraft des dioptrischen Apparates bei Myopie, Hyperopie und Astigmatismus. Dafür gibt es prinzipiell zwei grundlegende Methoden: die Veränderung der Brechkraft der Hornhaut (refraktive Hornhautchirurgie) oder die Implantation einer zusätzlichen Linse bzw. einer Ersatzlinse (Grehn 2012: 373–374). Für die zusätzliche Linsenimplantation gibt es zwei unterschiedliche Orte: zwischen Hornhaut und Iris (phake Vorderkammerlinse) oder zwischen Iris und Linse (phake Hinterkammerlinse) (Grehn 2012: 374). Beim Einsatz einer Ersatzlinse wird die natürliche gegen eine künstliche Linse ausgetauscht. Da diese Arbeit mit SMILE eine Methode der refraktiven Hornhautchirurgie behandelt, wird auf die Linsen Chirurgie im Weiteren nicht näher eingegangen.

1.1.1 Verfahren der refraktiven Hornhautchirurgie

Bei allen Verfahren der refraktiven Hornhautchirurgie wird die Anpassung der Brechkraft durch eine Veränderung der Oberflächenform der Hornhaut erreicht. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die aktuell angewendeten Verfahren. Die Verfahren lassen sich in drei Gruppen unterteilen: oberflächliche Verfahren, in situ Keratomileusis und die refraktive Lentikelextraktion.

Gruppe	Abkürzung	Verfahren	Ablauf/Eigenschaften
Oberflächenabtrag	PRK	Photorefraktive Keratektomie	<ul style="list-style-type: none"> Entfernung des Epithels mittels Hockey-Messer/rotierender Bürste Abtragung von Hornhaut-Stroma mittels Excimer-Laser Keine Wiederverwendung des Epithels
	LASEK	Laser epitheliale Keratomileusis	<ul style="list-style-type: none"> Ablösung des Epithels mittels Alkohol Abtragung von Hornhaut-Stroma mittels Excimer-Laser Wiederverwendung des Epithels
	Epi-LASIK	Epitheliale Laser in situ Keratomileusis	<ul style="list-style-type: none"> Abhebung des Epithels mittels Epikeratom in Form eines „Epi-Flaps“ Abtragung von Hornhaut-Stroma mittels Excimer-Laser Zurückklappen des Epithels
	Trans-PRK	Transepitheliale photorefraktive Keratektomie	<ul style="list-style-type: none"> Abtragung des Epithels mittels Excimer-Laser Abtragung von Hornhaut-Stroma mittels Excimer-Laser Keine Wiederverwendung des Epithels
In situ Keratomileusis	LASIK	Laser in situ Keratomileusis	<ul style="list-style-type: none"> Flap-Schnitt mittels Mikrokeratom und Aufklappen des Flaps Abtragung von Hornhaut-Stroma mittels Excimer-Laser Zurückklappen des Flaps
	Femto-LASIK	Femtosecond laser in situ Keratomileusis	<ul style="list-style-type: none"> Flap-Schnitt mittels Femtosekunden-Laser und Aufklappen des Flaps Abtragung von Hornhaut-Stroma mittels Excimer-Laser Zurückklappen des Flaps
Refractive lenticule extraction (ReLex)	FLEx	Femtosecond Lenticule Extraction	<ul style="list-style-type: none"> Flap- und Lenticule-Schnitt mittels Femtosekunden-Laser und Aufklappen des Flaps Herauslösen des Lenticels Zurückklappen des Flaps
	SMILE	Small Incision Lenticule Extraction	<ul style="list-style-type: none"> Cap-opening-Inzision-, Cap- und Lenticule-Schnitt mittels Femtosekunden-Laser Eröffnung der Cap-opening-Inzision und Mobilisierung des Lenticels Entfernung des Lenticels durch die Cap-opening-Inzision

Tabelle 1: Übersicht aktueller Verfahren in der refraktiven Hornhautchirurgie (zusammengestellt aus: Pieh 2011: 127–129; Kohnen und Klaproth 2011: 140–146; Lubatschowski et al. 2011: 95–96)

Bei allen Verfahren mit einem Oberflächenabtrag wird mittels Excimer-Laser ein Teil der Bowman-Lamelle und des oberflächlichen Stromas der Hornhaut verdampft und somit eine Formänderung der kornealen Oberfläche herbeigeführt (siehe Abbildung 1, oberer Teil)

(Kermani 2017); daraus resultiert eine verhältnismäßig große Wundfläche. Der Unterschied zwischen den einzelnen Methoden liegt lediglich im Umgang mit dem Epithel der Hornhaut.

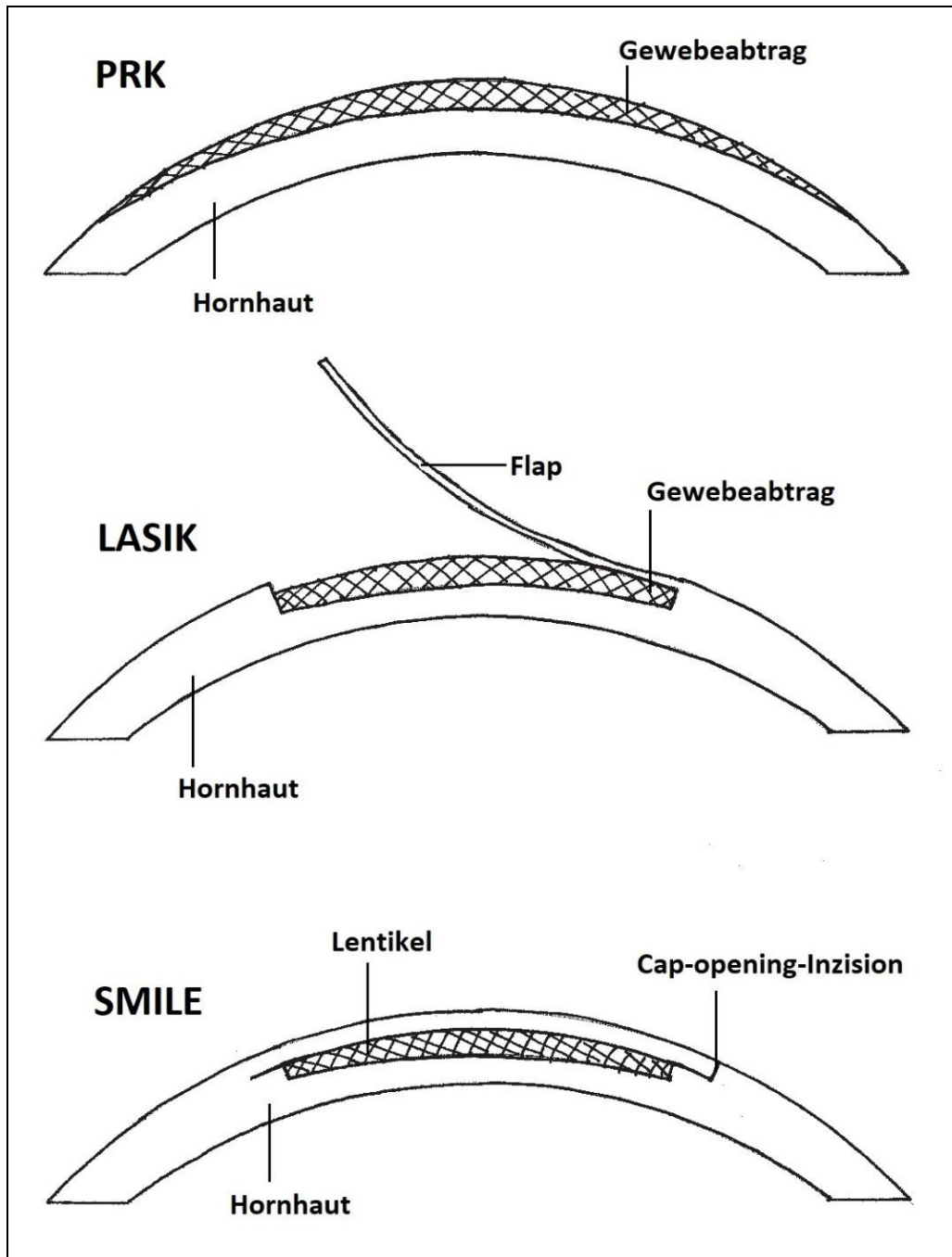


Abbildung 1: Schematische Darstellung aktueller Verfahren in der refraktiven Hornhautchirurgie (aus: eigene Abbildung)

Bei der in situ Keratomileusis erfolgt der Gewebeabtrag in größerer Tiefe, indem zuvor ein ca. 100 µm dicker Flap geschnitten wird (siehe Abbildung 1, mittlerer Teil). Dieser Flap wird nicht vollständig abgetrennt, sondern behält an einer Seite über einen Steg, der als Hinge bezeichnet wird, die Verbindung zur Hornhaut (Kermani 2017); dies ermöglicht ein Auf- und nach dem Gewebeabtrag ein Zurückklappen. Durch diese Technik ist die Wundfläche deutlich

kleiner als bei den oberflächlichen Verfahren. Der Unterschied zwischen LASIK und Femto-LASIK besteht in der Schnitttechnik des Flaps. Bei der klassischen LASIK kommt das Mikrokeratom, bei der Femto-LASIK der Femtosekunden-Laser zum Einsatz. Mittels des Femtosekunden-Lasers ist es möglich, auch unterhalb der Hornhautoberfläche Schnitte zu erzeugen, ohne das darüber liegende Gewebe zu zerstören. Der Gewebeabtrag erfolgt bei beiden Verfahren mittels Excimer-Laser.

Bei den Verfahren mit einer refraktiven Lentikelextraktion wird das abzutragende Gewebe nicht verdampft, sondern als Ganzes, als sogenannter Lentikel entfernt (Sekundo et al. 2011). Dieser Lentikel wird mit dem Femtosekundenlaser ausgeschnitten und manuell entfernt. Im Zugang zur Lentikelentfernung unterscheiden sich die Verfahren: Bei der FLEx wird ebenfalls ein Flap geschnitten, bei der SMILE (siehe Abbildung 1, unterer Teil) erfolgt der Zugang minimalinvasiv über einen 2 bis 5 mm großen Schnitt (Cap-opening-Inzision; siehe Abbildung 2). Bei der SMILE resultiert dies in einer minimalen Wundfläche. Der Deckel oberhalb des Lentikels wird als Cap, der durch die Lentikelentfernung entstehende Raum als Interface bezeichnet.

1.1.2 Messparameter in der Refraktivchirurgie

Mit dem Visus und der Refraktion werden im Folgenden zwei Kenngrößen erläutert, die bei der Indikationsstellung, bei der Wahl der OP-Parameter und bei der Bewertung der Outcome-Ergebnisse eine wichtige Rolle spielen.

1.1.2.1 Visus

Der Visus, auch als Sehschärfe bezeichnet, ist das Maß für das örtliche Auflösungsvermögen in der Ferne. Angegeben wird er über die Fähigkeit zwei verschiedene Punkte als getrennt voneinander wahrzunehmen. Dabei zählt nicht der absolute Abstand zwischen den Punkten, sondern der Winkel zwischen den beiden Punkten und der Fovea (Bühren et al. 2011: 31). Dieser Wert wird als Winkelsehschärfe bezeichnet und in Bogenminuten (60 Bogenminuten [$'$] = 1 Grad [$^{\circ}$]) angegeben; der Kehrwert der Winkelsehschärfe ergibt den Dezimalwert, der im klinischen Alltag als gängige Notation für den Visus verwendet wird. Beträgt der kleinste Winkel zwischen zwei noch differenzierbaren Punkten und der Fovea beispielsweise 2 Bogenminuten, ergibt sich daraus ein dezimaler Visus von 0,5.

Auf Grund dieser Definition des dezimalen Visus liegt keine lineare Skala vor, die für klassische Rechenoperationen wie der Berechnung von Durchschnittswerten und Standardabweichungen und damit für die Anwendung von vielen statistischen Tests notwendig ist (Holladay 1997). Die einfachste Möglichkeit für statistisch korrekte

Auswertungen ist die Umrechnung der dezimalen in logarithmische Werte. Dieser Wert wird als LogMAR (*Logarithm of Minimal Angle of Resolution*) bezeichnet. Es gilt folgendes:

$$\text{LogMAR} = \log(\text{Winkelsehschärfe}) = -\log(\text{Dezimalvisus}) \quad (1)$$

$$\text{Dezimalvisus} = 10^{-\text{LogMAR}} \quad (2)$$

Die Messung des Visus erfolgt mittels standardisierter Tafeln, von denen aus einem definierten Abstand Buchstaben und/oder Zahlen reihenweise vorgelesen werden, wobei jede Reihe dieselbe Anzahl an Zeichen enthält. Von Reihe zu Reihe werden die Zeichen (in der Regel Ziffern) und damit die Bogenminuten um den Faktor 1,259 kleiner; dies entspricht einer Änderung des logarithmischen Wertes von 0,100 (Bailey and Lovie 1976). Jeder Reihe ist ein Visuswert zugewiesen und die zuletzt erkannte Reihe gibt den Visus des Patienten an. Auf den heutigen über den LogMAR geeichten Tafeln wird der Visus trotzdem auf Grund der klinischen Verbreitung als Dezimalwert angegeben.

Bei der Ermittlung des Visus muss zusätzlich angegeben werden, ob dies ohne oder mit dem Einsatz von Sehhilfen geschehen ist. Ersteres wird als *uncorrected distance visual acuity* (UDVA), letzteres als *corrected distance visual acuity* (CDVA) bezeichnet (Waring et al. 2011). Bei der Ermittlung des CDVA wird die Stärke der Sehhilfe so justiert, dass der bestmögliche Visus erreicht wird.

Reihennummer	Dezimal	Bogenminuten/ Winkelsehschärfe	LogMAR	Bewertung
-3	2,00	0,50	-0,30	Physiologisch
-2	1,60	0,63	-0,20	
-1	1,25	0,80	-0,10	
0	1,00	1,00	0,00	
1	0,80	1,25	0,10	
2	0,63	1,60	0,20	Pathologisch
3	0,50	2,00	0,30	
4	0,40	2,50	0,40	
5	0,32	3,15	0,50	

Tabelle 2: Visuswerte in dezimaler und logarithmischer Notation (zusammengestellt aus: Holladay 1997)

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht für die drei oben erwähnten Notationen von Visuswerten. Die Grenze der Unterteilung in physiologisch und pathologisch ist als Richtwert zu verstehen und

nicht streng definiert. Veränderungen bei wiederholten Untersuchungen innerhalb von 0,100 LogMAR-Werten nach oben oder unten gelten als physiologische Schwankungen.

1.1.2.2 Refraktion

Als Refraktion eines Auges wird die Brechkraft einer Korrekturhilfe bezeichnet, mit dessen Hilfe ein scharfes Bild von Gegenständen in unendlicher Entfernung auf der Netzhaut erzeugt werden kann. Somit gibt die Refraktion keine Auskunft über die Brechkraft des dioptrischen Apparates, sondern ausschließlich über die benötigte Korrekturstärke. Neben der Angabe der Brechkraft in Dioptrien [dpt] muss bei einem vorliegenden Astigmatismus zusätzliche die Gradzahl angegeben werden, in der für eine scharfe Abbildung eine abweichende Refraktion benötigt wird. Zum Beispiel wird bei einem myopen Auge, das in allen Ebenen 2 dpt zu stark bricht und bei 15° eine zusätzliche Brechkraft von 0,5 dpt aufweist, die Refraktion folgendermaßen notiert: Sphäre (sph): -2 dpt; Zylinder (cyl): -0,5 dpt bei 15°.

Aus den Werten für Sphäre und Zylinder lässt sich das Sphärische Äquivalent (SE) als Maß für die Gesamtrefraktion berechnen:

$$SE = sph + \frac{cyl}{2} \quad (3)$$

Das SE des Auges aus obigem Beispiel beträgt demnach -2,25 dpt.

Die Ermittlung der Refraktion erfolgt in der Regel subjektiv, indem dem Patienten Korrekturlinsen verschiedener Stärke vorgehalten werden, bis die Refraktion ermittelt ist, bei dem der bestmögliche Visus (CDVA) erreicht wird (Bühren und Kohlen 2011: 41).

1.1.3 Bewertungskriterien in der Refraktivchirurgie

Aus CDVA, UDVA und Refraktion lassen sich die vier Hauptkriterien für die Bewertung von refraktivchirurgischen Verfahren ermitteln: Sicherheit, Wirksamkeit/Effektivität, Stabilität und Vorhersagbarkeit/Genauigkeit (Kohlen 1999) (siehe Tabelle 3).

Kriterium	Parameter
Sicherheit	Vergleich von CDVA postoperativ und CDVA präoperativ
Wirksamkeit/ Effektivität	Vergleich von UDVA postoperativ und CDVA präoperativ
Stabilität	Postoperative Refraktionsänderung über die Zeit
Vorhersagbarkeit/ Genauigkeit	Abweichung der angestrebten von der erzielten Refraktion zu einem bestimmten Zeitpunkt postoperativ

Tabelle 3: Bewertungskriterien Refraktivchirurgie (zusammengestellt aus: Waring et al. 2011)

1.2 Small Incision Lenticule Extraction: SMILE

Die Entwicklung der SMILE-Technik wurde durch den Einsatz des in Kapitel 1.1.1 bereits erwähnten Femtosekunden-Lasers möglich. Das Schnittprinzip beruht auf der gezielten Erzeugung einer Vielzahl von Gasbläschen minimaler Größe, die mit sehr geringen Abständen durch einzelne Laserpunkte im Gewebe erzeugt werden. Damit entsteht eine Ebene, entlang derer das Gewebe getrennt werden kann (Lubatschowski et al. 2011: 92). Das derzeit einzige Lasersystem mit einer Zulassung für die SMILE-Technik ist der VisuMax® (Carl-Zeiss-Meditec, Jena, Deutschland).

Nachdem zuvor (siehe Kapitel 1.1.1) das grundlegende Prinzip von SMILE erklärt wurde, geht es im Folgenden um die OP-Technik und -Parameter, den Ablauf einer SMILE-OP und die Weiterentwicklung von SMILE seit der Vorstellung 2011. SMILE kann prinzipiell auch für die Hyperopiekorrektur angewendet werden (siehe Kapitel 1.2.3.3); die Ausführungen in diesem Kapitel sind jedoch auf die Myopiekorrektur zugeschnitten.

1.2.1 SMILE: Technik

Abbildung 2 zeigt ein Schema der Schnitte, die bei einer SMILE-OP angelegt werden, und wie diese benannt sind.

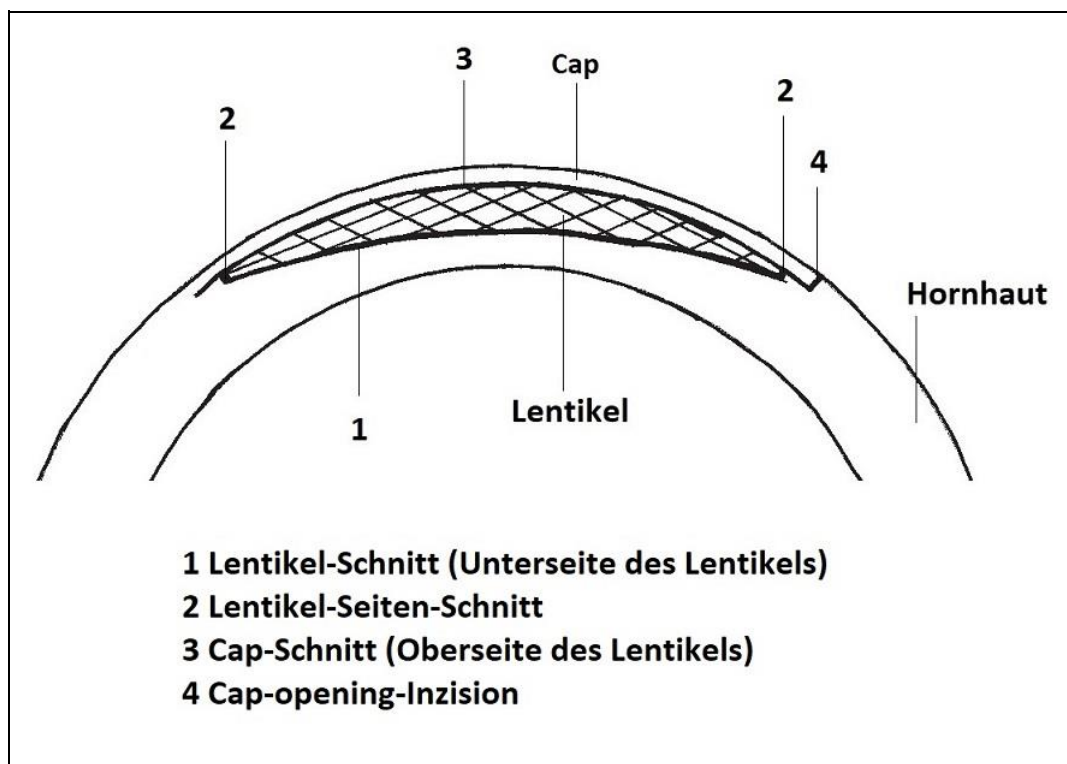


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Schnitte einer SMILE-OP (aus: eigene Abbildung)

Die Schnitte werden von tief zu oberflächlich angelegt, daher ergibt sich folgende Reihenfolge: Lentikel-Schnitt, Lentikel-Seiten-Schnitt, Cap-Schnitt, Cap-opening-Inzision (siehe Abbildung 2). Durch diese Reihenfolge wird verhindert, dass bereits angelegte Schnitte die Laserstrahlung für nachfolgende Schnitte beeinflussen.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Hauptparameter, die bei einer SMILE-OP am VisuMax® eingestellt werden.

Der Cap-Durchmesser hängt im Wesentlichen vom Lentikel-Durchmesser ab, der wiederum durch die Anatomie des Auges bestimmt wird (Rathi et al. 2018: 38). Je größer die Pupillen, desto größer muss der Lentikel gewählt werden, um den gesamten Bereich der Hornhaut zu erfassen, durch den Lichtstrahlen auf die Netzhaut treffen. Falls der Lentikel zu klein gewählt wird, führt dies insbesondere bei Dunkelheit durch die Weitstellung der Pupille zu sich überlagernden Doppelbildern, sogenannten Halos (Bühren et al. 2011: 29). Die minimale Lentikeldicke definiert die Dicke des Lentikels am äußeren Rand, die mittige Lentikeldicke setzt sich zusammen aus der minimalen Lentikel-Dicke plus ca. 13 μm pro Dioptrie-Korrektur. Bei Augen mit einer Myopie im sehr niedrigen Bereich kann über eine Erhöhung der minimalen Lentikeldicke die Gesamtlentikeldicke erhöht werden, um eventuelle Schwierigkeiten bei der Lentikelextraktion zu vermeiden.

Die Pulsenergie gibt die Energie an, die für jeden einzelnen Laserpunkt genutzt wird. Ihre Stärke ist ein wesentlicher Gegenstand der aktuellen Forschung (siehe Kapitel 1.2.3.1). Die weiteren Laser-Einstellungen (Track- und Spot-Abstand, Applikationsrichtung) werden in Abbildung 3 dargestellt: Das Muster für die Erzeugung der großflächigen Schnitte erfolgt spiralförmig; spiral-in bedeutet dabei, dass außen begonnen und zum Zentrum hin gelasert wird; bei spiral-out entsprechend umgekehrt (Reinstein et al. 2018: 81); Track- und Spotabstand geben die Entfernung zu den nächsten Laserpunkten an und werden in der Regel (fast) gleich gewählt. Aus Lentikeldurchmesser und Spot- sowie Track-Abstand lassen sich die Anzahl der benötigten Laserpunkte errechnen: beispielsweise werden für den Lentikel-Schnitt bei einem Lentikel-Durchmesser von 7 mm und Track- sowie Spot-Abstand von 3 μm ca. 4,3 Millionen Laserpunkte erzeugt (Bischoff und Strobrawa 2015: 5).

Parameter		Bereich
Cap	Dicke	100-160 μm
	Durchmesser	6-9,6 mm
Cap-opening-Inzision	Position	0-359°
	Breite	2-5 mm
Lentikel	Durchmesser	5-8 mm
	Minimale Dicke (Rand)	10-30 μm
	Dicke (mittig)	ca. 13 μm / dpt + minimale Lentikeldicke
Laser	Pulsenergie	100-260 nJ
	Track-Abstand	2,0-4,5 μm
	Spot-Abstand	2,0-4,5 μm
	Applikationsrichtung	spiral-in für Lentikel-Schnitt, spiral-out für Cap-Schnitt
	Dauer	25-28 Sekunden

Tabelle 4: Haupt-Parameter SMILE-OP (zusammengestellt aus: Rathi et al. 2018: 40, 42; Kaur und Titiyal 2018b: 55)

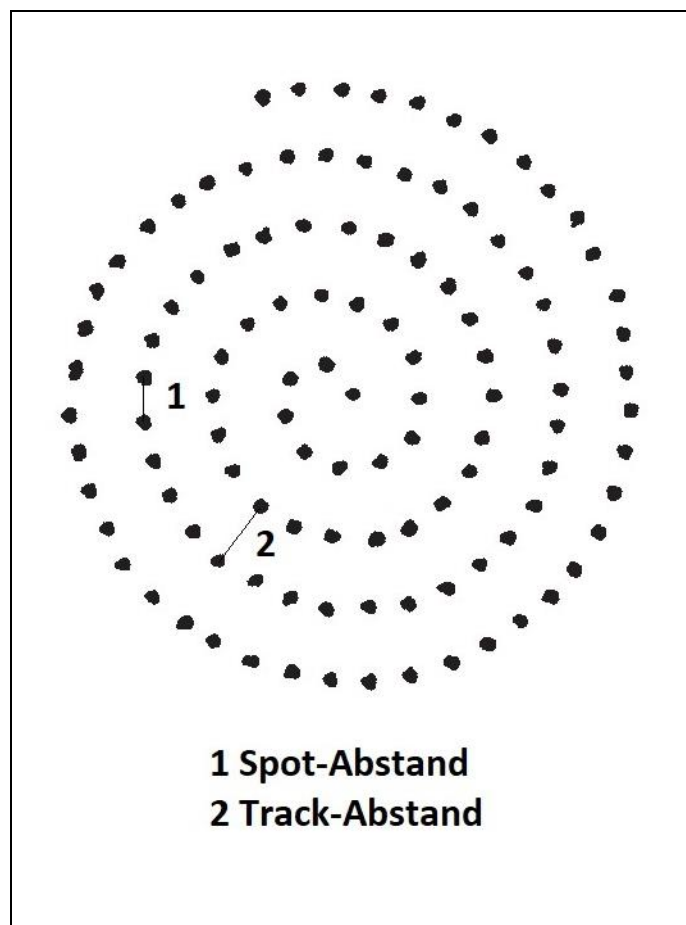


Abbildung 3: Muster Laser-Applikation (aus: eigene Abbildung)

1.2.2 SMILE: Ablauf

Vor OP-Beginn werden dem Patienten der OP-Ablauf und das gewünschte Verhalten erklärt, um eine komplikationslose OP zu ermöglichen. In erster Linie ist dies die Fixation eines grünen Lichts während der Laserapplikation und insgesamt die Vermeidung von Augen- und Kopfbewegungen (Kaur und Titiyal 2018b: 47).

Nach der Lagerung des Patienten in Rückenlage und der Oberflächenanästhesie der Kornea mittels aufgetropftem Lokalanästhetikum (Proxymetacaine oder vergleichbare Substanz) folgt das sterile Abwaschen der periokulären Haut und der Konjunktiva sowie das Einsetzen eines Lidsperrers zum Offenhalten der Augenlider (Kaur und Titiyal 2018b: 47–49). Im nächsten Schritt erfolgt das Andocken, d. h. die Herstellung einer Verbindung zwischen Hornhaut und Laser. Dies geschieht über einen als Behandlungsinterface bezeichneten Adapter, der auf das Laserkeratom gesetzt wird und dessen Unterseite eine der Kornea ähnliche Krümmung hat, sodass er luftfrei auf der Hornhaut aufliegen kann. Bei korrekter Zentrierung des Adapters und damit des Lasers wird in dem Adapter ein Vakuum erzeugt und somit eine feste Verbindung zwischen Kornea und dem Lasersystem hergestellt. Die Größe des Adapters muss nach dem Durchmesser der Hornhaut gewählt werden, da es sonst zum Ansaugverlust („Suction Loss“) oder einem konjunktivalen Einzug kommen kann. „Suction Loss“ bezeichnet den Verlust des Vakuums und damit der festen Verbindung zwischen Kornea und Lasersystem; beim konjunktivalen Einzug zieht sich durch den Unterdruck die zur Hornhaut randständige Konjunktiva zwischen Adapter und Hornhaut. Beide Komplikationen machen ein erneutes Andocken und eventuell einen Wechsel des OP-Verfahrens notwendig (siehe Kapitel 3.3.2 und 4.3) (Kaur und Titiyal 2018b: 50–51). Während des Laserns steigt der intraokulare Druck (IOP) auf 60-100 mmHg (Vetter et al. 2012); dies liegt zwar weit über dem physiologischen IOP von 10-21 mmHg, verhindert jedoch noch nicht die Blutversorgung des Auges. Daher bleibt die Sehfähigkeit intraoperativ erhalten und der Patient kann ein grünes Licht fixieren, was eine willkürliche Bewegung des Augapfels durch den Patienten verhindern soll (Kaur und Titiyal 2018b: 52–53). Nach der Laserapplikation erfolgt die Lentikelmobilisation. Im ersten Schritt wird die Cap-opening-Inzision eröffnet und darüber dann mittels eines sogenannten Dissektors zunächst die Ober-, danach die Unterseite des Lentikels vom umliegenden Hornhautstroma getrennt (Kaur und Titiyal 2018b: 55). Die Extraktion des Lentikels durch die Cap-opening-Inzision erfolgt ebenfalls mittels Dissektor oder Mikrozange.

Nach der Extraktion besteht die Möglichkeit das Interface vor Ende der Operation zu spülen (Kaur und Titiyal 2018b: 55; Reinstein et al. 2018: 227–228; Chansue 2015: 63). Abschließend wird der Cap oberflächlich glattgestrichen und der Lidsperrer entfernt.

Zur Nachbehandlung bei unkomplizierten Fällen werden topische Antibiotika, topische Glukokortikoide und Tränenersatzmittel verschrieben. Zum Beispiel Moxifloxacin (0,5 %) drei Mal täglich, Prednisolon (1 %) vier Mal täglich und die Tränenersatzmittel zunächst stündlich und bei Bedarf. Die Antibiotikumgabe sollte eine Woche nicht überschreiten, Steroide werden über 4 Wochen ausgeschlichen und die Anwendung von Tränenersatzmittel mit abnehmender Frequenz sollte mindestens 8 bis 12 Wochen erfolgen, kann bei Bedarf jedoch ausgedehnt werden (Kaur und Titiyal 2018b: 59).

1.2.3 Bisherige Entwicklung und zukünftige Möglichkeiten von SMILE

Mit der Vorstellung von FLEx 2008 (Sekundo et al. 2008; Blum et al. 2010) begann die Etablierung der Lentikalextraktion in der Landschaft der refraktivchirurgischen Verfahren; bis 2011 erfolgte die Weiterentwicklung von FLEx zur SMILE (Sekundo et al. 2011). Die Bedeutung der beiden neuen Verfahren spiegelt sich auch in der Menge der veröffentlichten Literatur wieder: eine PubMed-Suche mit dem Suchbegriff „lenticule extraction“ lieferte insgesamt 466 Ergebnisse (Stand: 21.08.2018); 10 wurden im Zeitraum bis Ende 2007 veröffentlicht, 179 von 2008 bis 2015 und 281 seit 2016 bis heute.

Das grundlegende Prinzip von SMILE hat sich seit der Erstvorstellung (Sekundo et al. 2011) nicht verändert, jedoch fand durch den weltweiten Einsatz von SMILE und eine Vielzahl von Studien neben einer umfangreichen Qualitätssicherung auch eine stetige Weiterentwicklung statt (Blum und Sekundo 2015: 51).

1.2.3.1 Weiterentwicklung der SMILE-Technik

Im Rahmen der Weiterentwicklung von SMILE wurden verschiedene Variationen der zuvor erläuterten OP-Parameter (siehe Tabelle 4) untersucht, dazu gehörten das Muster der Schnitterzeugung (Shah and Shah 2011; Riau et al. 2012), die Puls-Energie (Kunert et al. 2011; Kamiya et al. 2015; Donate and Thaëron 2016; Ji et al. 2017b, 2017a; Li et al. 2018a), der Spot- und Track-Abstand (Kamiya et al. 2015), die Cap-Dicke (Liu et al. 2016b; Güell et al. 2015; He et al. 2016; Weng et al. 2018a; Damgaard et al. 2018b), die Durchmesser-Differenz zwischen Cap und Lentikel (Torun Acar and Acar 2017) und die Länge (Wang et al. 2014), die Position (Chan et al. 2016b) sowie die Anzahl (Shah et al. 2011) der Cap-opening-Inzisionen. Die Ergebnisse dieser Studien führten zu den heute meist standardmäßig genutzten Parametern mit eher niedriger Puls-Energie (110-130 nJ), einem Spot- bzw. Track-Abstand

von ca. 4 µm, dem in Kapitel 1.2.1 erläuterten Laserapplikationsmuster und der Lentikelentfernung durch eine einzelne Cap-opening-Inzision.

1.2.3.2 Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die Qualitätssicherung erfolgte über einen kontinuierlichen Vergleichsprozess mit den bereits etablierten Verfahren, insbesondere der Femto-LASIK, sowie durch die über die letzten Jahre veröffentlichten Langzeitergebnisse. Dabei wurden neben Sicherheit, Vorhersagbarkeit, Effektivität und Stabilität auch weitere Parameter wie Sensibilität und Stabilität der Hornhaut und die Patientenzufriedenheit untersucht. Eine der ersten Vergleichsstudien mit einer höheren Patientenzahl (n = 144) zur SMILE aus Dänemark (Vestergaard et al. 2012) kam bereits 2012 zu dem Ergebnis, dass die Ergebnisse von SMILE bezüglich Vorhersagbarkeit, Effektivität, Sicherheit, Stabilität und Patientenzufriedenheit vergleichbar mit denen nach FLEx und LASIK sind. Neun Reviews aus 2015 bis 2018 (Moshirfar et al. 2015; Lee et al. 2015; Zhang et al. 2016; Chan et al. 2016a; Shen et al. 2016; Ağca et al. 2016; Wen et al. 2017; Yan et al. 2017; Ganesh et al. 2018) kamen bei Betrachtung der in der Zwischenzeit erschienen Publikationen zu demselben Ergebnis. Eine Metaanalyse aus 2017 (Seiler et al. 2017) berichtet hingegen von einer schlechteren Vorhersagbarkeit und einer verlängerten Dauer bis zur Visuserholung bei SMILE. Diese Arbeit hat jedoch deutlich weniger Studien als die oben genannten Reviews berücksichtigt; insbesondere die beiden Arbeiten von Moshirfar et al. (2015) und Yan et al. (2017) geben auf Grund des Umfangs der berücksichtigten Literatur den vollständigsten Überblick.

An diesem Beispiel zeigt sich bereits das Problem der Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien im Bereich der refraktiven Chirurgie. Unterschiedliche refraktive Ausgangswerte insbesondere bezüglich Astigmatismusanteil am SE oder abweichende Zielwerte (z. B. Überkorrektur bei Myopie) führen dazu, dass Ergebnisse aus unterschiedlichen Studien häufig nicht direkt vergleichbar sind. Ein weiteres Problem für die Vergleichbarkeit ist der Fortschritt, der in der refraktiven Chirurgie mit hoher Geschwindigkeit abläuft, was dazu führt, dass ausgewählte Vergleichsstudien nicht immer dem aktuellsten Stand entsprechen – dies betrifft insbesondere Reviews, da die verwendeten Daten teilweise aus älteren Studien stammen.

Eine 2018 vorgestellte Studie aus den USA (Moshirfar et al. 2018) versuchte bezüglich der Ergebnisse, die als Vergleichswerte herangezogen werden, stärker zu differenzieren. Die Outcome-Werte nach SMILE wurden mit den Zulassungsstudien der Food and Drug Administration (FDA) für Excimer-Laser-Systeme zur Durchführung der LASIK und der für den VisuMax® zur Durchführung von SMILE verglichen. Dabei kamen die Autoren zu dem Schluss,

dass die SMILE den frühen LASIK-Systemen (1999-2000) überlegen, den aktuellen (2013-2016) jedoch unterlegen ist. Die Studie weist jedoch einige Schwächen auf. Für beide Operateure waren es die ersten SMILE-Eingriffe; in zwei Studien wurde jedoch zuvor gezeigt, dass insbesondere während der ersten 50 Eingriffe durch eine erhöhte Komplikationsrate schlechtere Visus-Ergebnisse erzielt werden (Titiyal et al. 2017; Chan et al. 2017). Darüber hinaus wurde mit einer Puls-Energie von 145 μ J ein höherer Wert benutzt als inzwischen üblich und die Follow-up Rate nach sechs Monaten lag bei lediglich 60,3 %. Der Vergleichsansatz der Studie ist prinzipiell gut, die dargelegten Schwächen schränken die auf Grundlage dieser Studie getroffene Aussage, dass SMILE den aktuellen LASIK-Ergebnissen generell unterlegen ist, jedoch stark ein.

Ein ausführlicher Vergleich zwischen SMILE und LASIK bezüglich der Ergebnisse bei Astigmatismuskorrektur erschien 2017 (Alió Del Barrio et al. 2017). Bei schwachem oder moderatem Astigmatismus (> -3.00 dpt) ist das Outcome nach LASIK besser als nach SMILE; dies lässt sich insbesondere mit einer fehlenden automatischen Cyclotorsionskontrolle bei SMILE erklären, d. h. eine Rotation des Behandlungsinterfaces auf der Hornhaut wird nicht automatisch registriert und korrigiert, sondern kann nur subjektiv vom Operateur bemerkt und manuell korrigiert werden. Bei hochgradigem Astigmatismus (< -3.00 dpt) lassen sich hingegen keine Unterschiede bezüglich Effektivität, Sicherheit und Vorhersagbarkeit feststellen, da die LASIK durch Unterkorrektur ebenfalls schlechtere Ergebnisse liefert (Alió Del Barrio et al. 2017).

Die Ergebnisse der Langzeitstudien (mindestens 36 Monate) bestätigen die gute Stabilität des SMILE-Verfahrens (Blum et al. 2016; Han et al. 2016; Messerschmidt-Roth et al. 2017; Burazovitch et al. 2018; Xia et al. 2018).

Die Hornhautstabilität nach SMILE sollte auf Grund des minimalinvasiven Charakters besser sein als nach LASIK; die Ergebnisse zweier Reviews (Damgaard et al. 2018c; Fernández et al. 2018) zeigen jedoch, dass in einer Vielzahl von Studien divergierende Ergebnisse ermittelt wurden. Dies wird auf eine hohe Anzahl an Confoundern (Alter, IOP, Messtechnik, Hornhautdicke) zurückgeführt. Zusammenfassend wird herausgestellt, dass es fraglich ist, ob in zukünftigen Vergleichsstudien unter Berücksichtigung aller möglichen Confoundern eine Überlegenheit von SMILE nachweisbar sein wird (Fernández et al. 2018). Zudem ist die klinische Bedeutung einer solchen Aussage unklar, solange aus einer höheren gemessenen Hornhautstabilität nicht eine bessere Stabilität der Refraktion oder eine geringere Nebenwirkungsrate resultiert. Ein definitiver Vorteil von SMILE bezüglich der Stabilität ist die nicht vorhandene Gefahr einer traumatischen Flap-Dislokation, die bei LASIK zwar selten,

jedoch auch noch Jahre nach der OP möglich ist, wie diverse Fallberichte zeigen (Kim and Silverman 2010; Ursea and Feng 2010; Khoueir et al. 2013; Lang et al. 2014; Xu et al. 2017; Ting and Danjoux 2018). Eine Perforation durch ein Trauma nach SMILE entlang des Lentikel-Schnitts ist bisher nicht beschrieben.

Bezüglich der Hornhautsensibilität war bei der Vorstellung von SMILE davon ausgegangen worden, dass die Innervation der Hornhaut durch den minimalinvasiven Charakter weniger geschädigt wird und daher weniger postoperative Probleme mit trockenen Augen auftreten, da eine Abnahme der Hornhautsensibilität stark mit Auftreten einer Sicca-Symptomatik korreliert ist (Reinstein et al. 2018: 9). He et al. (2015) und Kobashi et al. (2017) bestätigten in ihren Reviews zum Thema Hornhautinnervation, Hornhautsensibilität und dem Auftreten von postoperativen Beschwerden durch trockene Augen diese Annahme.

Die abschließende Betrachtung der Patientenzufriedenheit zeigt, dass diese sowohl nach LASIK als auch nach SMILE hoch ist, ohne dass bisher signifikante Unterschiede festgestellt wurden (Vestergaard et al. 2012; Damgaard et al. 2018a).

1.2.3.3 Zukünftige Indikationen und Möglichkeiten der Nachoperation

Mit der Erkenntnis, dass SMILE zur LASIK konkurrenzfähig ist und sich auf Dauer etablieren wird, wurden neben dem Einsatz zur Myopie- und Astigmatismuskorrektur weitere Indikationsbereiche getestet; dazu gehörten die Hyperopie-Korrektur sowie die Reimplantation extrahierter Lentikel bei unterschiedlichen kornealen Erkrankungen. Darüber hinaus rückte mit zunehmender Verbreitung von SMILE die Frage eines wiederholten refraktiven Eingriffs bei unbefriedigenden Ergebnissen in den Fokus.

Die erste Studie zur Hyperopiekorrektur wurde bereits 2013 veröffentlicht (Blum et al. 2013) und zeigte, dass mit SMILE prinzipiell auch die Behandlung einer Hyperopie möglich ist, jedoch noch einiges an Arbeit notwendig war, um eine befriedigende Effektivität und Vorhersagbarkeit zu erreichen. Nach weiteren vielversprechenden Studien in den Folgejahren (Sekundo et al. 2016; Reinstein et al. 2017; Sekundo et al. 2018) läuft derzeit die europäische Zulassungsstudie für die SMILE zur Hyperopie-Korrektur (Sekundo 2018).

2014 begann die Wiederverwendung von extrahierten Lentikel; zunächst zur Hyperopiekorrektur (Ganesh et al. 2014), in den Folgejahren auch zur Therapie verschiedenster anderer Hornhaut-Erkrankungen (u. a. Ulzera (Jiang et al. 2016), Ektasie (Jiang et al. 2017; Li et al. 2018b), Perforation (Wu et al. 2015; Xue et al. 2015; Abd Elaziz et al. 2017; Bhandari et al. 2016), Keratokonus (Mastropasqua et al. 2018)), allerdings hatten die Publikationen auf Grund der geringen Fallzahlen eher experimentellen Charakter. Eine

zusammenfassende Darstellung aus Marburg aus eigenen Erfahrungen und Literaturrecherche (Lazaridis et al. 2017) berichtete über überwiegend vielversprechende Ergebnisse.

Bezüglich der Frage der Nachoperation bei unbefriedigendem Outcome wurden 2017 und 2018 die Studienergebnisse zweier grundsätzlich denkbarer Ansätze veröffentlicht. Das eine ist eine oberflächliche Gewebeabtragung auf dem Cap (Siedlecki et al. 2017), das andere eine Umwandlung der SMILE in eine LASIK, indem die Cap-opening-Inzision zu einem Flap erweitert wird (Siedlecki et al. 2018). Letzteres wird auch als CIRCLE-Prozedur bezeichnet. Sowohl die oberflächliche Abtragung als auch CIRCLE erzielten gute Ergebnisse mit leichten Vorteilen bei CIRCLE. Letzteres Prozedere birgt jedoch die zusätzlichen Risiken einer Flaperzeugung. Bereits 2015 publizierten Donate and Thaëron (2015) in einem Fallbericht die erfolgreiche Reoperation nach SMILE, bei der ein zweites Mal eine minimalinvasive Lentikelentfernung durchgeführt worden war. Dabei wurde ein neuer Lentikel-Schnitt via Femtosekunden-Laser erzeugt und das Interface der Erstoperation fungierte als Cap-Schnitt. Falls in nachfolgenden klinischen Studien eine gute Sicherheit und Effektivität dieser Technik nachgewiesen wird, wird sie sich vermutlich als Standard für die Nachoperation bei SMILE durchsetzen, da sie es ermöglicht, den minimalinvasiven Charakter zu erhalten (Reinstein et al. 2018: 355).

1.3 Aktuelle Literatur zum intraoperativen Spülen bei SMILE und dessen Anwendung

Zum Thema dieser Arbeit, dem intraoperativen Spülen bei SMILE, gibt es derzeit fünf Studien (Liu et al. 2015; Ganesh et al. 2017; Liu et al. 2017; Ng et al. 2018; Weng et al. 2018b). Liu et al. (2017) und Weng et al. (2018b) testeten eine alternative Technik der Lentikeldissektion mit vorheriger Spülung der Hornhautoberfläche bzw. der Cap-opening-Inzision. Im Gegensatz zum standardmäßigen Prozedere erfolgte die Dissektion demnach nicht unter trockenen Bedingungen, sondern mit Balanced Salt Solution (BSS) als „Schmierstoff“. Ng et al. (2018) untersuchten eine neue Technik der Lentikelextraktion: nach trockener Dissektion wurde der Lentikel über Spülung mit BSS durch hydrostatischen Druck und nicht durch den Einsatz einer Zange durch die Cap-opening-Inzision extrahiert. In allen drei Studien war die Versuchsgruppe (Spültechniken) der Kontrollgruppe mindestens ebenbürtig, in den beiden erstgenannten Publikationen in einigen Untersuchungen auch überlegen.

Die Autorengruppe Ganesh et al. (2017) verglich das Outcome nach SMILE zwischen Augen, dessen Interface nach Lentikelextraktion mit BSS gespült wurden, mit solchen, die nicht

gespült wurden. Die Studie weist jedoch einige Schwächen auf. Neben einer geringen Fallzahl (n = 20 Augen je Gruppe) erfolgte keine Randomisierung, welches Auge gespült wurde, zudem fehlten Angabe zu präoperativen CDVA-Werten sowie zur verwendeten Puls-Energie. In der publizierten Version finden sich neben Zitationsfehlern zudem einige Widersprüche bezüglich der Patientenzahl. Insgesamt sind daher die Ergebnisse dieser Studie wenig aussagekräftig.

Bereits 2015 publizierten Liu et al. (2015) eine experimentelle Studie an Kaninchenaugen zum Thema intraoperatives Spülen nach Lentikelextraktion. Dabei wurde eine erhöhte Interface-Reflektion in der Gruppe der gespülten Augen festgestellt, die als Ursache für eine verzögerte Visus-Erholung nach SMILE diskutiert wird (Reinstein et al. 2018: 228; Liu et al. 2015). Jedoch lag auch hier eine geringe Fallzahl (n = 8 Augen je Gruppe) vor und es folgte keine klinische Studie zur Bestätigung der Theorie.

Auf Grund des unklaren Einflusses des Spülens liegt die Entscheidung dafür oder dagegen bei den Vorlieben des Operateurs. In der Methodik einiger Publikationen und aktueller Fachbücher zur SMILE zeigt sich, dass sowohl Spülen (Ivarsen et al. 2014; Kamiya et al. 2014; Sekundo et al. 2011; Shah et al. 2011; Torky and Alzafiri 2017; Vestergaard et al. 2012) als auch Nicht-Spülen (Hamed et al. 2018; Liu et al. 2016a; Reinstein et al. 2018: 227–228) weit verbreitet sind.

2 Fragestellung

Wie in der Einleitung dargelegt, setzen sich die Fortschritte der SMILE-Technik aus vielen kleinen Details zusammen, die über die letzten sieben Jahre zu dessen Verbesserung und Konkurrenzfähigkeit unter den refraktiven Verfahren beigetragen haben. Ein Punkt, der bisher in keiner klinischen Studie aussagekräftig untersucht worden ist, ist das Spülen des Interfaces nach Lentikelextraktion.

Für einen möglichen positiven oder negativen Einfluss intraoperativen Spülens auf den postoperativen Visus kommen verschiedene Ursachen in Frage. Durch die Entfernung von Zellresten und Entzündungsmediatoren, die durch das Lasern und die anschließende mechanische Manipulation entstehen bzw. ausgeschüttet werden, ist eine geringere Entzündungsreaktion mit besserer Visuserholung denkbar. Andererseits ist ein durch das Spülen induziertes korneales Ödem möglich, das zu einer verzögerten Visuserholung führt. Darüber hinaus ist eine erhöhte Infektionsgefahr und eine vermehrte Implantation von epithelialen Zellen in die Cap-opening-Inzision und eventuell bis ins Interface auf Grund der Einführung der Spülkanüle vorstellbar. Zusätzlich ist denkbar, dass das Spülen die Entstehung von kleinen Falten, sogenannten Microdistorsionen, in der Bowman-Lamelle begünstigt oder vermindert, wobei unklar ist, ob eine Korrelation zwischen Mikrofalten und postoperativem Visus besteht (Luo et al. 2015).

Daher ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen gespülten und ungespülten Augen bezüglich postoperativem Visus und/oder auftretenden Komplikationen?
2. Trifft eine oder mehrere der oben genannten Theorien als Ursache zu? Sind eventuell alle theoretischen Überlegungen nachweisbar, aber so gering ausgeprägt, dass trotzdem kein klinischer Unterschied nachweisbar ist?

Zur Beantwortung der ersten Frage wurde in einer prospektiven Interventionsstudie die Spülung des Interfaces nach Lentikelextraktion bei SMILE zur Myopiekorrektur in einer großen Studienpopulation seitenvergleichend untersucht. Die Beantwortung der unter Punkt 2 aufgeführten weitergehenden Fragen war nicht das eigentliche Ziel dieser Studie, wird im Rahmen der Diskussion soweit möglich aber ebenfalls mitbetrachtet.

3 Material und Methoden

Zur Beantwortung der unter Kapitel 2 formulierten Fragestellung wurde bei Patienten, die sich für eine beidseitige SMILE-OP zur Myopiekorrektur entschieden hatten und einer Studienteilnahme zustimmten, das Interface eines Auge nach Lentikelentnahme mit einem Milliliter einer Balanced Salt Solution (BSS) gespült und im Rahmen der Auswertung die Gruppe der gespülten mit der Gruppe der ungespülten Augen verglichen.

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte in Form einer multizentrischen prospektiven einfach-randomisierten intraindividuell kontrollierten Studie. Die beteiligten Kliniken befanden sich in Köln, Leipzig, Marburg, München, Münster und Trier und gehörten zur SMILE EYES Gruppe. Insgesamt wurden die Eingriffe von sieben verschiedenen Operateuren durchgeführt, die alle über langjährige Erfahrung im Bereich der Refraktivchirurgie verfügen und bereits seit mehreren Jahren die SMILE-Technik anwenden. Die Studienleitung lag in Marburg bei Professor Dr. Sekundo. Nach Erhalt des positiven Votums der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg fanden die Rekrutierung der Patienten und die refraktiven Eingriffe zwischen April 2016 und April 2017 statt. Eine schriftliche Einverständniserklärung liegt von allen Patienten vor.

Nach dem Sammeln der Daten via standardisiertem Studienbogen (siehe Anhang 1) in den Studienzentren wurden diese anonymisiert nach Marburg zur Auswertung gesandt.

3.1.1 Patientenkollektiv

528 Augen von 264 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $33,71 \pm 8,28$ Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 5 sind die Rekrutierungszahlen der verschiedenen Kliniken aufgeführt. Der jüngste Patient war 18, der älteste 58 Jahre alt. Jeder der Patienten hatte sich nach ausführlicher Beratung entschieden, sich einer SMILE-OP zur Behandlung seiner Myopie bzw. Myopie in Kombination mit einem Astigmatismus zu unterziehen. Der Entschluss zur Studienteilnahme erfolgte nach der Indikationsstellung und der OP-Entscheidung und war völlig unabhängig von dieser.

Die wesentlichen Einschlusskriterien für eine Teilnahme waren ein $SE \leq 10$ dpt, eine reguläre Hornhauttopographie und die Abwesenheit sonstiger Augenerkrankungen. Der präoperative CDVA (dezimal) musste bei mindestens 0,80 liegen; die Anisometropie, d. h. der Unterschied des SE zwischen linkem und rechtem Auge, durfte 2 dpt nicht übersteigen. Die Durchmesser von Lentikel und Cap waren bei beiden Augen eines Patienten identisch und die Eingriffe an

linkem und rechtem Auge wurden unmittelbar aufeinanderfolgend durchgeführt. Ausschlusskriterien waren unter anderem Alter unter 18 Jahre sowie sämtliche Vor- oder Nebenerkrankungen mit möglichem Einfluss auf die postoperative Heilung und damit auf den Visus. Die Detailauflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien findet sich auf Seite 1 im Studienbogen (siehe Anhang 1). Die Kriterien für die Patientenauswahl sind an die europäische Zulassungsstudie des VisuMax®-Lasers zur refraktiven Korrektur via SMILE angelehnt.

Studienzentrum	Rekrutiert	Nachverfolgt	In Auswertungen eingeschlossen
Köln	9	9	9
Leipzig	64	62	56
Marburg	60	58	58
München	33	33	30
Münster	52	49	49
Trier	46	46	33
Summe	264	257	235

Tabelle 5: Übersicht Patientenzahlen (Erläuterung zu den Spalten „Nachverfolgt“ und „In Auswertung eingeschlossen“ erfolgt in Kapitel 3.3.2.1 und 4)

Bei Patienten ab einem Alter von ca. 40 Jahren kann auf Patientenwunsch anstatt einer beidseitigen Emmetropie eine einseitige leichte Myopie von -1,00 bis -0,50 dpt angestrebt werden, um die Notwendigkeit einer Lesebrille hinauszuzögern (Mini-Monovision) (siehe Anhang 1, Seite 2, unterste Zeile). Auch solche Patienten wurden in die Studie miteinbezogen; bei ihnen wurde die UDVA-Messung mit einer Linse entsprechender Brechkraft durchgeführt: ein Patient mit einer angestrebten Myopie von -0,75 dpt auf dem linken Auge bekommt für die postoperativen UDVA-Messungen eine Linse mit der Brechkraft von -0,75 dpt vor das linke Auge gesetzt.

3.1.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte unmittelbar vor OP-Beginn und wurde mittels Umschläge durchgeführt. Jedes Studienzentrum erhielt vor Beginn der Studie ein Set bestehend aus 50 Umschlägen, von denen 25 die Zuteilung „rechtes Auge spülen“ und 25 die Zuteilung „linkes Auge spülen“ enthielten. Die Studienzentren, die insgesamt mehr als 50 Patienten rekrutieren konnten (siehe Tabelle 5), erhielten ein weiteres identisches Set.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden die Begriffe Gruppe *gespült* und Gruppe *ungespült* verwendet. Bei Vergleichen zwischen diesen beiden Gruppen beinhalten diese immer die gleiche Anzahl an Augen, da durch die Paarigkeit jedem gespülten ein ungespültes Auge

zugeordnet ist. Der Begriff Gesamtkollektiv umfasst alle Augen, unabhängig davon, ob sie während der OP gespült wurden. Der Begriff Partneraugen umfasst die beiden Augen eines Patienten, daher jeweils ein gespültes und ein ungespültes Auge.

3.2 OP-Prozedur

Das Funktionsprinzip und der Ablauf einer SMILE-OP wurden bereits in Kapitel 1.2 dargelegt. Bei allen Patienten wurde mit dem Lasersystem VisuMax® der Carl Zeiss Meditec AG mit einer Impulsrate von 500 kHz gearbeitet. Die für die Laser-Applikation genutzten Einstellungen lagen für alle Patienten in folgenden Bereichen: Energie je Impuls zwischen 120 und 150 nJ, Spot- und Track-Distance zwischen 3,8 und 4,5 µm, Cap-Dicke zwischen 120 und 130 µm und Lentikelentfernung durch eine einzelne Cap-opening-Inzision. Die Einstellungen waren identisch für Partneraugen.

Der Ablauf der Operationen im Rahmen der Studie entsprach dem in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Standard, mit Ausnahme des als optional bezeichneten Spülens. Nach der Lentikelentfernung des zur Gruppe *gespült* randomisierten Auges erfolgte dessen Interface-Spülung mit einem Milliliter einer Balanced Salt Solution (BSS) mittels einer 27-gauge Einmalkanüle. Die Kanüle wurde durch die Cap-opening-Inzision (siehe Abbildung 2) vorgeschoben und darüber das Interface gespült. Als BSS werden Lösungen mit gepuffertem pH-Wert und isotoner Salzkonzentration bezeichnet (Freshney 2010: 107).

3.3 Datenerhebung und Outcome-Paramater

Insgesamt gab es fünf reguläre Zeitpunkte, an denen klinische Untersuchungen bzw. der operative Eingriff mit entsprechender Dokumentation erfolgten (siehe Studienbogen, Anhang 1). Diese waren die Voruntersuchung, der OP-Tag und drei Follow-up Untersuchungen am ersten Tag postoperativ, eine Woche postoperativ sowie drei Monate postoperativ. Der Zeitrahmen für die zweite Nachuntersuchung wurde auf 4 bis 10 Tage, der für die letzte Nachuntersuchung auf 8 bis 15 Wochen festgelegt. Darüber hinaus konnten sich die Patienten jederzeit bei Komplikationen unabhängig von den vereinbarten Terminen in ihrer jeweiligen Klinik vorstellen.

Bei allen Terminen außer am OP-Tag erfolgte eine Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mittels Spaltlampe; die Dokumentation erfolgte zusammen mit sonstigen Auffälligkeiten oder Beschwerden in den Freitextfeldern des Studienbogens (siehe Studienbogen, Anhang 1, Seite 2 und 3). Komplikationen während der OP wurden ebenfalls in einem Freitextfeld dokumentiert. Zudem wurde durch Ankreuzen die gespülte Seite

vermerkt. Präoperativ wurden darüber hinaus die subjektive sphärische und zylindrische Refraktion sowie CDVA und UDVA festgehalten. Postoperativ erfolgte bei allen Follow-up Untersuchungen die UDVA-Messung, beim letzten Kontrolltermin auch die des CDVA.

3.3.1 Visusmessung

Die Messung und Dokumentation von UDVA und CDVA erfolgte, wie unter Kapitel 1.1.2.1 erläutert, mittels LogMAR-Tafeln in Dezimalwerten. Zusätzlich wurde durch Plus- und Minuszeichen angegeben, ob noch einige Zeichen der nächsten Visusreihe (+ und ++) oder ob nicht alle Zeichen des eingetragenen Visuswertes erkannt werden konnten (- und --). Für diese Fälle wurde mittels des LogMAR-Wertes die im folgenden Beispiel dargestellte Interpolation durchgeführt (Holladay 1997): Bei einer Visustafel mit jeweils 5 Ziffern pro Reihe kann ein Patient die gesamte Reihe für einen Visus von 0,63 erkennen (LogMAR: 0,200), jedoch nur vier Ziffern für 0,80 (LogMAR: 0,100). Indem man die Differenz der LogMARs der beiden Reihen durch die Anzahl der Ziffern je Reihe teilt, ergeben sich Schrittwerte von 0,020 je erkannter Ziffer $((0,200 - 0,100) / 5 = 0,020)$. Für dieses Beispiel ergibt sich demnach ein interpolierter LogMAR von 0,120. Die Umwandlung in den dezimalen Visus ergibt: $10^{-\text{LogMAR}} = 10^{-0,120} = 0,76$.

3.3.2 Komplikationen

Im Folgenden werden die wesentlichen Komplikationen aufgeführt, die intra- oder postoperativ bei SMILE auftreten können und wie diese im Rahmen der Studie bewertet wurden.

3.3.2.1 Intraoperative Komplikationen

Die intraoperativen Komplikationen wurden in Hauptkomplikationen, die zum Ausschluss des betroffenen Patienten vom Follow-up geführt haben (siehe auch Tabelle 5), und Nebekomplikationen mit möglichem Einfluss auf die Entwicklung des postoperativen Visus eingeteilt. Die Hauptkomplikationen umfassten mehrfache oder beidseitige Interface-Spülung und einen Wechsel der OP-Technik von SMILE zu einem Alternativverfahren. Zu den Nebekomplikationen zählten die Cap-Perforation, schwierige Lentikelextraktion, große Cap-Einrisse und verbliebene Lentikelreste. Eine Cap-Perforation kann bei zu starker Manipulation durch die Instrumente zur Lentikeldissektion/-extraktion entstehen. Cap-Einrisse entstehen ähnlich, jedoch bilden sie eine Aufweitung der Cap-opening-Inzision und bilden eine geringere Komplikation, da der Einriss in der Regel außerhalb, die Perforation eher innerhalb des Sichtfeldes des Auges liegt. Kleinere Cap-Einrisse, begrenzte Defekte am

Hornhautepithel (Abrasion) und kleine Blutungen an der Cap-opening-Inzision wurden nicht als Komplikationen gewertet, da es unwahrscheinlich ist, dass sie einen Einfluss auf den postoperativen Visus haben (Ivarsen et al. 2014). Bei Epithelabrasionen und Cap-Einrissen wurde je nach Ausmaß zum Ende der OP eine Schutzkontaktlinse für einige Tage eingesetzt.

3.3.2.2 Postoperative Komplikationen

Analog zur Bewertung bei den intraoperativen Komplikationen wurden eine Sicca-Symptomatik und Haze bis Grad 1 nicht als postoperative Komplikationen betrachtet, da Sie ebenfalls keinen nachweisbaren Einfluss auf den postoperativen Visus haben (Ivarsen et al. 2014). Die Diffuse lamelläre Keratitis (DLK), die bakterielle Keratitis und Epithelzellen im Interface hingegen wurden als postoperative Komplikationen gewertet.

Die Sicca-Symptomatik, gekennzeichnet durch ein trockenes eventuell juckendes Auge, ist eng mit der Denervierung der Hornhautoberfläche durch den traumatischen Eingriff bei der Refraktivchirurgie verknüpft (Reinstein et al. 2018: 9). Mit Erholung der Hornhaut-Sensibilität verschwindet nahezu immer auch die Sicca-Symptomatik; nach SMILE erreicht die Sensibilität in den meisten Fällen innerhalb von sechs Monaten ihren präoperativen Wert (Reinstein et al. 2015). Bei anhaltenden Beschwerden ist eine verlängerte Nutzung von Tränenersatzflüssigkeit und in schweren Fällen der Einsatz von Cyclosporin A angezeigt (Falera et al. 2018: 117).

Haze ist definiert als Lichtstreuung im Interface durch Keratozyten-Aktivierung oder durch unsaubere Laser-Schnitte (Reinstein et al. 2018: 309). In der (Spaltlampen-)Untersuchung äußert sich dies durch eine Trübung der Hornhaut. Für die Dokumentation wurde die bei den oberflächlichen Refraktivverfahren übliche Stadieneinteilung genutzt (Lohmann et al. 2006: 75). Diese richtet sich nach der Sichtbarkeit an der Spaltlampe. Haze bis Grad 1 ist nur an der Spaltlampe mit direkter oder indirekter Beleuchtung erkennbar, Grad 2-4 sind ohne Beleuchtung mit bloßem Auge sichtbar. Bei SMILE tritt Haze am häufigsten als Trace Haze auf, dieser wird als Grad 0.5 eingestuft und ist nur bei indirekter Beleuchtung mit der Spaltlampe zu sehen (Lohmann et al. 2006: 75). Bei normalem Verlauf reichen therapeutisch die ohnehin standardmäßig verschriebenen topischen Glukokortikoide für vier Wochen. Bei ausgeprägtem oder lang anhaltendem Haze kann die topische Glukokortikoidgabe über die Frequenz oder die Dauer der Applikation ausgedehnt werden (Falera et al. 2018: 117; Reinstein et al. 2018: 309).

Unter einer DLK versteht man eine unspezifische immunologische Reaktion, die sich als entzündliche Infiltrate im Interface präsentiert und erstmals nach LASIK beschrieben wurde

(Knorz 2011: 166; Reinstein et al. 2018: 297); die Stadieneinteilung (I-IV) erfolgt nach der Schwere der Entzündungsreaktion (Linebarger et al. 2000). Bei rechtzeitiger Diagnosestellung und adäquater Behandlung heilt die DLK nahezu immer folgenlos ab (Knorz 2011: 166, 168). Im Unterschied zum Haze handelt es sich bei den sichtbaren Infiltraten um Leukozyten (Knorz 2011: 166). In Abgrenzung zu infektiösen Geschehen ist die DLK häufig schmerzfrei; bei unklarer Diagnose ist jedoch immer eine weitergehende Diagnostik zum Ausschluss einer infektiösen Keratitis durchzuführen (Reinstein et al. 2018: 301). Die Therapie der DLK Grad I und II besteht aus einer Erhöhung der topischen Glukokortikoidgabe (Prednisolonacetat) in Form einer stündlichen Applikation und engmaschigen Nachkontrollen; bei Grad III und IV wird bei ausbleibender Besserung eine Spülung des Interfaces mit Glukokortikoiden und BSS notwendig (Reinstein et al. 2018: 299).

Das Auftreten von Epithelzellen im Interface kann zwei verschiedene Ursachen haben: Einwachsen von Epithelzellen entlang der Cap-opening-Inzision oder Implantation durch ein Verschleppen dieser während der Operation über die Instrumente. Auf Grund des mikroinvasiven Charakters der SMILE-Technik ist bei einem Nachweis von Epithel im Interface eher von Implantation als von Einwachsung auszugehen (Reinstein et al. 2018: 306). Daher wird im weiteren Verlauf der Begriff Epithelimplantation genutzt. Therapeutisch steht bei kleinen Zellnestern die regelmäßige Kontrolle im Vordergrund; chirurgische Interventionen werden erst bei den deutlich selteneren moderaten oder schweren Befunden notwendig. Die Epithelzellen werden durch die Cap-opening-Inzision ausgekratzt; bei sehr ausgeprägten Fällen wird zuvor über eine Umwandlung des Caps in einen Flap der Zugang erweitert (Falera et al. 2018: 121).

Eine ausführliche Darstellung aller postoperativen Komplikationen mit Therapie und Erläuterungen an konkreten Beispielen findet sich bei Reinstein et al. (2018: 287–320).

3.3.3 Subgruppen

Mittels der präoperativ dokumentierten Refraktionen wurde für jeden Patienten ein Patienten-SE als Durchschnittswert aus SE des linken und rechten Auges bestimmt. Mittels dieses Patienten-SE erfolgte die Einteilung in drei Subgruppen: leichte Myopie ($SE \leq 3$ dpt), moderate Myopie ($3 \text{ dpt} < SE \leq 6$ dpt) und starke Myopie ($6 \text{ dpt} < SE \leq 10$ dpt).

3.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mit R (Version 3.4.3, The R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt. Die Grafiken wurden mit Microsoft® Excel® (Version 2016 MSO (16.0.10325.20036)) und R erstellt.

Vor der Anwendung statistischer Analysen erfolgte die Umwandlung der dezimalen Visuswerte in den jeweiligen LogMAR (siehe Kapitel 1.1.2.1 und 3.3.1) und die Prüfung der Daten auf Normalverteilung durch graphische Darstellung mittels Histogramme. Nach der statistischen Auswertung wurden die Ergebnisse für ein einfacheres Verständnis wieder in die Dezimalwerte umgewandelt. Mit der Voraussetzung, dass bei allen Patienten beide Augen direkt aufeinanderfolgend operiert werden, liegt ein intraindividuell kontrolliertes Studiendesign vor. Somit handelt es sich bei dem Vergleich der Gruppe *gespült* versus Gruppe *ungespült* um eine verbundene Stichprobe; die statistische Auswertung erfolgte daher mittels gepaartem t-Test. Mögliche Zusammenhänge zwischen Inzidenz der postoperativen Komplikationen und Spülen sowie zwischen Komplikationen und postoperativem UDVA wurden mit dem Exakten Test nach Fisher auf Signifikanz getestet. Mittels linearer Regressionsanalyse erfolgte die Berechnung einer möglichen Korrelation zwischen präoperativer Refraktion und postoperativem Visus.

Der p-Wert für Signifikanz wurde für alle Auswertungen auf $< 0,050$ gesetzt.

Bei der Angabe der Konfidenzintervalle aus den t-Test-Analysen handelt es sich auf Grund der vorherigen Umrechnung in den LogMAR um die Differenz von logarithmischen Werten. Daher gibt die abschließende Umrechnung der Konfidenzintervalle in dezimale Visuswerte nicht den Bereich an, in dem die Differenz der durchschnittlichen dezimalen Visuswerte der Gruppen *gespült* und *ungespült* liegt, sondern den, in dem das Verhältnis der durchschnittlichen dezimalen Visuswerte der Gruppen *gespült* und *ungespült* zueinander liegt. Dieser Zusammenhang basiert auf folgender logarithmischer Rechenregel:

$$\log(u) - \log(v) = \log\left(\frac{u}{v}\right) \quad (4)$$

Bei einem p-Wert $\geq 0,050$ bedeutet dies, dass das Konfidenzintervall nach Umwandlung in dezimale Visuswerte den Wert 1 miteinschließen muss. Für ein besseres Verständnis sei hier auf das entsprechende Kapitel 4.2.1 im Ergebnisteil mit konkreten Werten verwiesen.

Die Fallzahlplanung wurde für die Hauptfragestellung, ob das intraoperative Spülen einen Einfluss auf den postoperativen Visus hat, durchgeführt. Da keine Daten für die Varianz der Differenz von LogMAR-Werten zwischen gespülten und ungespülten Augen bei SMILE

vorlagen, wurde die Fallzahlplanung mittels der standardisierten relevanten Differenz, auch als *Cohen's d* bekannt, durchgeführt (Cohen 1992). Bei einer Zahl von 250 Patienten und somit 250 Augen pro Gruppe kann bei einer Standardabweichung der Differenzen zwischen Partneraugen σ ein durchschnittlicher Unterschied von $0,18 \cdot \sigma$ in Log-MAR-Werten mit einer Power von 80 % nachgewiesen werden. Für eine Standard-Abweichung von $\sigma = 0,400$ liegt demnach der nachweisbare durchschnittliche Unterschied bei 0,072 in LogMAR-Werten, bei $\sigma = 0,200$ bei 0,036 in LogMAR-Werten.

4 Ergebnisse

Bei 7 der 264 in die Studie eingeschlossenen Patienten traten während der OP Hauptkomplikationen auf, sodass diese Patienten vom Follow-up und damit von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Bei 22 Patienten mit dem Ziel einer Mini-Monovision war die Nachverfolgung durch fehlende Ausgleichslinsen bei der UDVA-Messung inkonsequent. Daher wurden diese 22 Patienten ebenfalls von allen Auswertungen ausgeschlossen, sodass die Gesamtzahl der in die Auswertung einbezogenen Patienten 235 betrug (siehe Tabelle 5). Der Unterschied zwischen den Patientenzahlen der UDVA- und der CDVA-Statistik (siehe Tabelle 7) ist auf unstetige Messungen des postoperativen CDVA in den Studienzentren in München und Leipzig zurückzuführen; es wurden alle Patienten dieser beiden Studienzentren aus Statistiken ausgeschlossen, die postoperative CDVA-Werte beinhalten.

Bei 112 Patienten wurde das linke Auge gespült, bei 123 das rechte. Präoperativ zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 6).

Studienzentrum	Gruppe ungespült	Gruppe gespült	p-Wert
Alter	32,83 ± 7,81		-
Sphäre	-3,96 ± 1,99	-3,96 ± 1,99	0,980 ^a
Zylinder	-0,88 ± 0,77	-0,90 ± 0,77	0,328 ^a
Sphärisches Äquivalent (SE)	-4,40 ± 1,94	-4,42 ± 1,95	0,680 ^a
CDVA (LogMAR)	-0,041 ± 0,078	-0,045 ± 0,085	0,165 ^a

Tabelle 6: Übersicht präoperative Parameter (Mittelwert ± Standardabweichung)
(^agepaarter t-Test)

Bei den Nachuntersuchungen wurde eine Vollständigkeitsquote von 97,7 % erreicht; dabei lag die durchschnittliche Dauer zwischen Operation und erster Nachkontrolle bei 1 Tag, zwischen Operation und zweiter Nachkontrolle bei 6,2 Tagen und zwischen Operation und dritter Nachkontrolle bei 81,7 Tagen. Damit lag der Abstand für die zweite und dritte Nachkontrolle etwas unterhalb der angestrebten Vorgabe von einer Woche bzw. drei Monaten.

4.1 Prüfung auf Normalverteilung

Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen die Verteilung der Visusdaten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Bei allen Daten liegt zumindest eine annähernde Normalverteilung vor, sodass in Verbindung mit der hohen Fallzahl bei den

nachfolgenden statistischen Auswertungen mit dem gepaarten t-Test gearbeitet wurde (Bortz und Schuster 2010: 126).

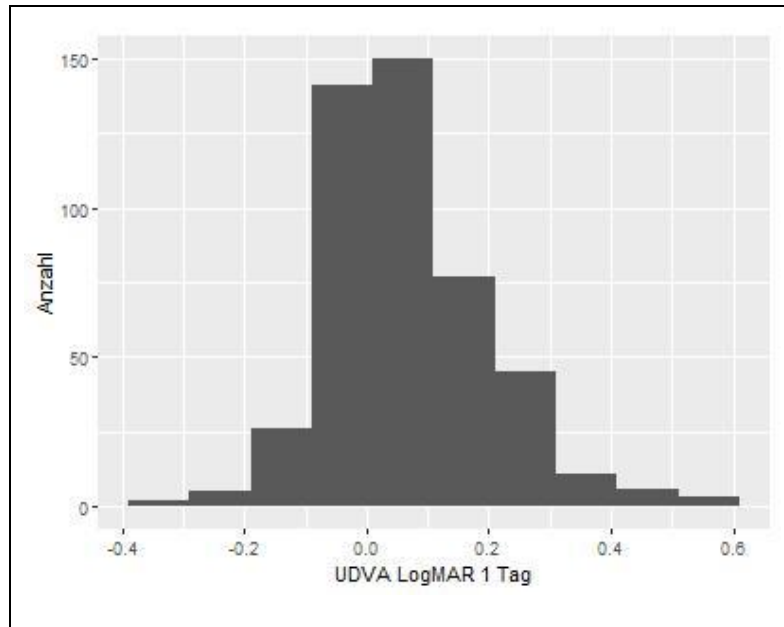


Abbildung 4: Verteilung Daten UDVA LogMAR 1 Tag postoperativ (aus: eigene Abbildung)

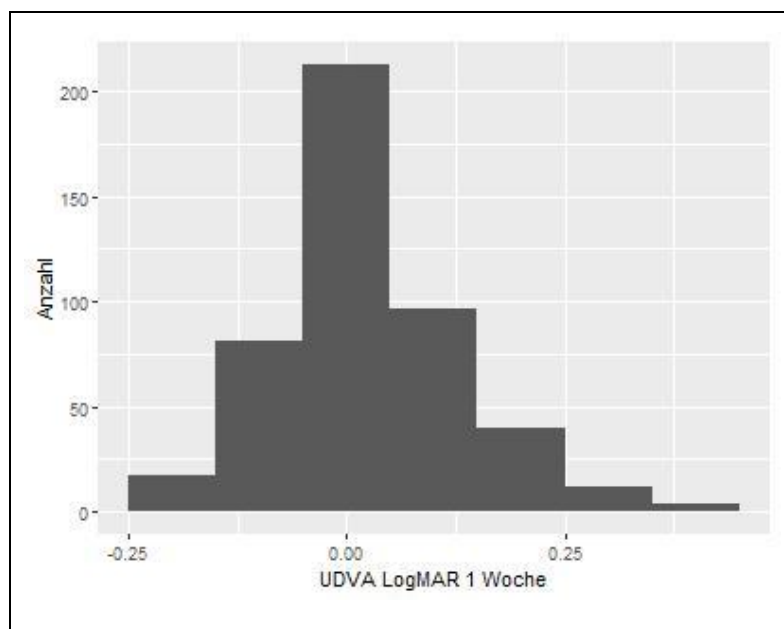


Abbildung 5: Verteilung Daten UDVA LogMAR 1 Woche postoperativ (aus: eigene Abbildung)

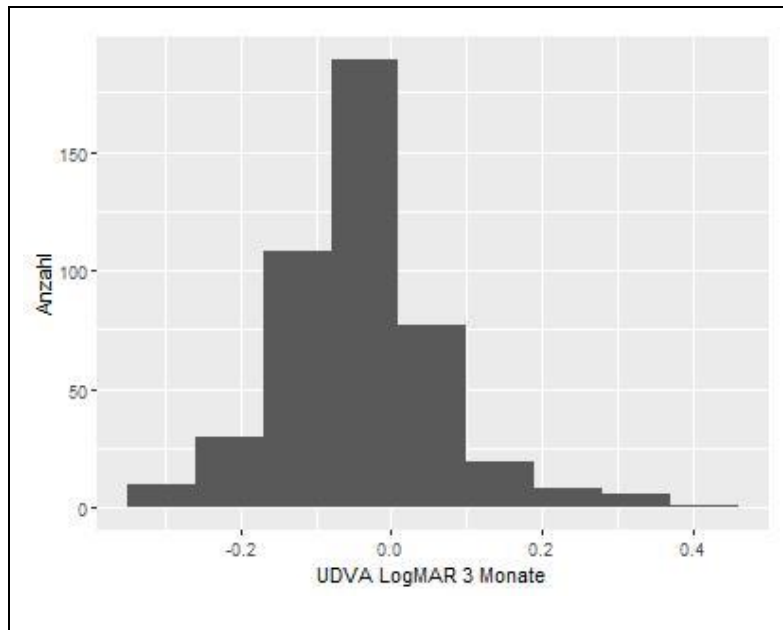


Abbildung 6: Verteilung Daten UDVA LogMAR 3 Monate postoperativ
(aus: eigene Abbildung)

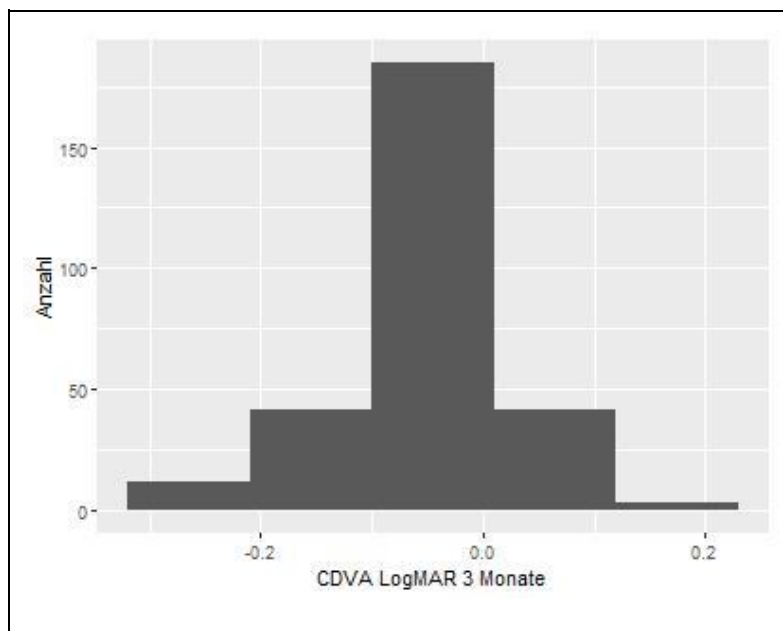


Abbildung 7: Verteilung Daten CDVA LogMAR 3 Monate postoperativ
(aus: eigene Abbildung)

4.2 Postoperativer Visus

Tabelle 7 zeigt den postoperativen Visus in LogMAR- und Dezimalwerten für beide Gruppen und die Anzahl an Patienten, deren Daten für die Auswertung vorlagen. Zu jedem Follow-up Zeitpunkt wies die Gruppe *gespült* einen leicht besseren Visus auf (siehe Abbildung 8), jedoch war keine dieser Differenzen statistisch signifikant.

Follow-up Zeitpunkt	n ^a	LogMAR		p-Wert	dezimal	
		gespült	ungespült		gespült	ungespült
1 Tag, UDVA	233	0,083 ± 0,123	0,094 ± 0,132	0,133 ^b	0,83	0,81
1 Woche, UDVA	232	0,022 ± 0,109	0,030 ± 0,105	0,208 ^b	0,95	0,93
3 Monate, UDVA	224	-0,023 ± 0,103	-0,016 ± 0,108	0,172 ^b	1,05	1,04
3 Monate, CDVA	142	-0,067 ± 0,096	-0,062 ± 0,098	0,373 ^b	1,17	1,15

Tabelle 7: Postoperativer UDVA und CDVA (^aPatientenzahl, ^bgepaarter t-test)

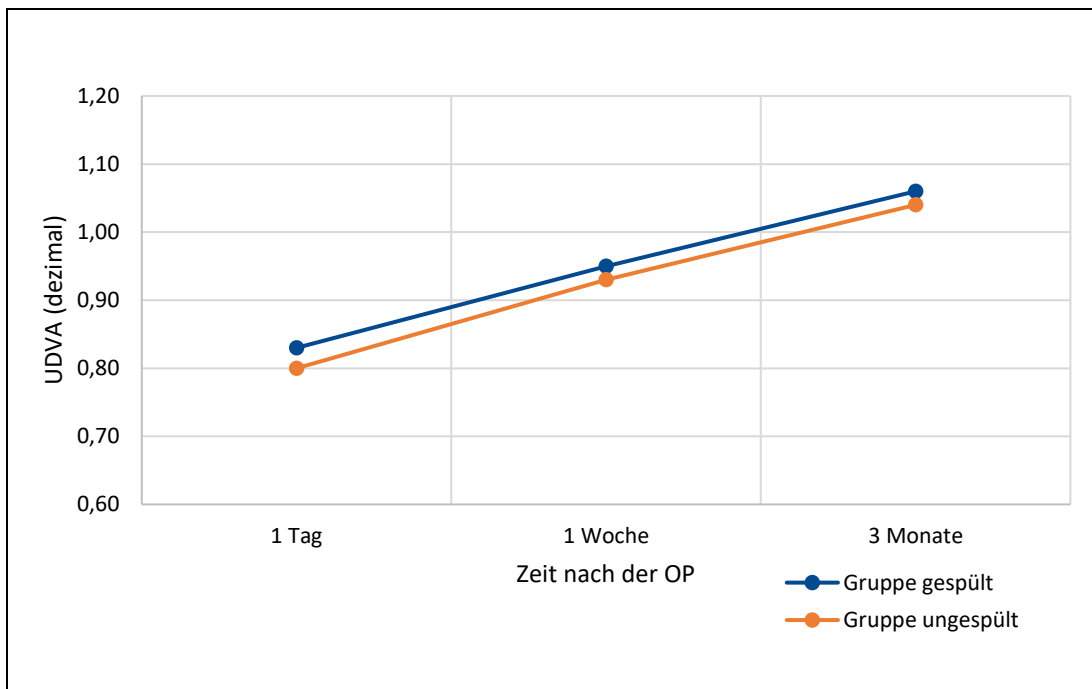


Abbildung 8: Entwicklung des UDVA während des Follow-up Zeitraums (aus: eigene Abbildung)

Tabelle 8 zeigt die zu Tabelle 7 gehörigen Konfidenzintervalle. Wie in Kapitel 3.4 erläutert stellen die in der Spalte *dezimale Konfidenzintervalle* enthaltenen Werte ein Verhältnis der durchschnittlichen dezimalen Visuswerte der Gruppen *gespült* und *ungespült* dar; z. B. besagt das dezimale Konfidenzintervall für die UDVA-Werte nach drei Monaten, dass der Visus der Gruppe *gespült* im Bereich von 99,3 % bis zu 104,2 % der Gruppe *ungespült* liegt. Die Gruppe *ungespült* gilt damit als Referenzwert.

Follow-up Zeitpunkt	n ^a	Konfidenzintervall		p-Wert
		LogMAR	dezimal	
1 Tag, UDVA	233	-0,004 : 0,027	0,991 (99,1 %) : 1,064 (106,4 %)	0,133 ^b
1 Woche, UDVA	232	-0,004 : 0,020	0,991 (99,1 %) : 1,047 (104,7 %)	0,208 ^b
3 Monate, UDVA	224	-0,003 : 0,018	0,993 (99,3 %) : 1,042 (104,2 %)	0,172 ^b
3 Monate, CDVA	142	-0,006 : 0,015	0,986 (98,6 %) : 1,035 (103,5 %)	0,373 ^b

Tabelle 8: Konfidenzintervalle postoperativer UDVA und CDVA (^aPatientenzahl, ^bgepaarter t-test)

Tabelle 9 zeigt die Standardabweichungen der Differenz zwischen Partneraugen und den daraus gemäß der Fallzahlplanung resultierenden Unterschied, der ein statistisch signifikantes Ergebnis ergeben würde, im Vergleich zum realen, gemessenen Unterschied. In keiner Analyse erreicht der reale, gemessene Unterschied den für Signifikanz notwendigen; dementsprechend liegen alle ermittelten p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,050.

Follow-up Zeitpunkt	n ^a	Standardabweichung der Differenz zwischen Partneraugen (LogMAR)	Unterschied (LogMAR)		p- Wert
			für Signifikanz notwendig	Real	
1 Tag, UDVA	233	0,118	0,021	0,011	0,133 ^b
1 Woche, UDVA	232	0,096	0,017	0,008	0,208 ^b
3 Monate, UDVA	224	0,082	0,015	0,004	0,172 ^b
3 Monate, CDVA	142	0,062	0,011 ^c	0,005	0,373 ^b

Tabelle 9: Standardabweichungen σ (LogMAR) mit nachweisbarem ($\sigma * 0,18$) und realem (siehe Tabelle 7) Unterschied (^aPatientenzahl, ^bgepaarter t-Test, ^cauf Grund der deutlich geringeren Patientenzahl bei diesem Vergleich höher als angegeben)

Der durchschnittliche UDVA (dezimal) des Gesamtkollektivs betrug 0,81 am ersten postoperativen Tag, 0,94 nach einer Woche und 1,05 nach 3 Monaten.

4.2.1 Subgruppenanalyse nach Grad der Myopie

Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen die Werte der ersten drei Zeilen in Tabelle 7 aufgeschlüsselt für die Subgruppenanalyse nach dem Grad der präoperativen Myopie. Auch hier waren die Visus-Werte der Gruppe *gespült* in allen Subanalysen etwas besser, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Subgruppe	n ^a	logMAR		p-Wert	dezimal	
		gespült	ungespült		gespült	ungespült
Leichte Myopie (SE ≤ 3 dpt)	65	0,051 ± 0,110	0,058 ± 0,097	0,595 ^b	0,89	0,87
Moderate Myopie (3 dpt < SE ≤ 6 dpt)	115	0,090 ± 0,117	0,097 ± 0,129	0,490 ^b	0,81	0,80
Starke Myopie (6 dpt < SE ≤ 10 dpt)	53	0,107 ± 0,147	0,132 ± 0,165	0,132 ^b	0,78	0,74

Tabelle 10: UDVA 1 Tag postoperativ für Subgruppen unterteilt nach SE (^aPatientenzahl, ^bgepaarter t-Test)

Subgruppe	n ^a	logMAR		p-Wert	dezimal	
		gespült	ungespült		gespült	ungespült
Leichte Myopie (SE ≤ 3 dpt)	66	-0,002 ± 0,089	0,010 ± 0,094	0,252 ^b	1,00	0,98
Moderate Myopie (3 dpt < SE ≤ 6 dpt)	116	0,026 ± 0,116	0,030 ± 0,098	0,614 ^b	0,94	0,93
Starke Myopie (6 dpt < SE ≤ 10 dpt)	51	0,046 ± 0,111	0,056 ± 0,128	0,508 ^b	0,90	0,87

Tabelle 11: UDVA 1 Woche postoperativ für Subgruppen unterteilt nach SE (^aPatientenzahl, ^bgepaarter t-Test)

Subgruppe	n ^a	logMAR		p-Wert	dezimal	
		gespült	ungespült		gespült	ungespült
Leichte Myopie (SE ≤ 3 dpt)	61	-0,050 ± 0,092	-0,049 ± 0,096	0,858 ^b	1,12	1,12
Moderate Myopie (3 dpt < SE ≤ 6 dpt)	113	-0,022 ± 0,100	-0,013 ± 0,110	0,332 ^b	1,05	1,03
Starke Myopie (6 dpt < SE ≤ 10 dpt)	50	0,005 ± 0,119	0,018 ± 0,105	0,281 ^b	0,99	0,96

Tabelle 12: UDVA 3 Monate postoperativ für Subgruppen unterteilt nach SE (^aPatientenzahl, ^bgepaarter t-Test)

Die Betrachtung der Visuswerte in Relation zur Refraktionsstärke unabhängig vom Spülen zeigt, dass höhere (d. h. negativere) Dioptrienwerte zu jedem Untersuchungszeitpunkt signifikant mit einem schlechteren UDVA korreliert sind (siehe Tabelle 13).

Vergleichswert- und Zeitpunkt	Regressionskoeffizient (LogMAR)	Konfidenzintervall	p-Wert ^a
UDVA 1 Tag postoperativ	-0,011	-0,018 : -0,003	0,004
UDVA 1 Woche postoperativ	-0,007	-0,013 : -0,001	0,020
UDVA 3 Monate postoperativ	-0,009	-0,015 : -0,0027	0,005

Tabelle 13: Relation zwischen Refraktion und postoperativem Visus (LogMAR) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (^alineare Regressionsanalyse)

4.2.2 Effektivität

Abbildung 9 (Gruppe *gespült*) und Abbildung 10 (Gruppe *ungespült*) zeigen vergleichend den kumulativen CDVA präoperativ und den kumulativen UDVA drei Monate postoperativ. Mittels der Differenz dieser beiden Werte für jedes Auge wurde auf signifikante Unterschiede bei der Effektivität zwischen den beiden Gruppen *gespült* und *ungespült* geprüft. Diese lagen nicht vor (p-Wert: 0,828).

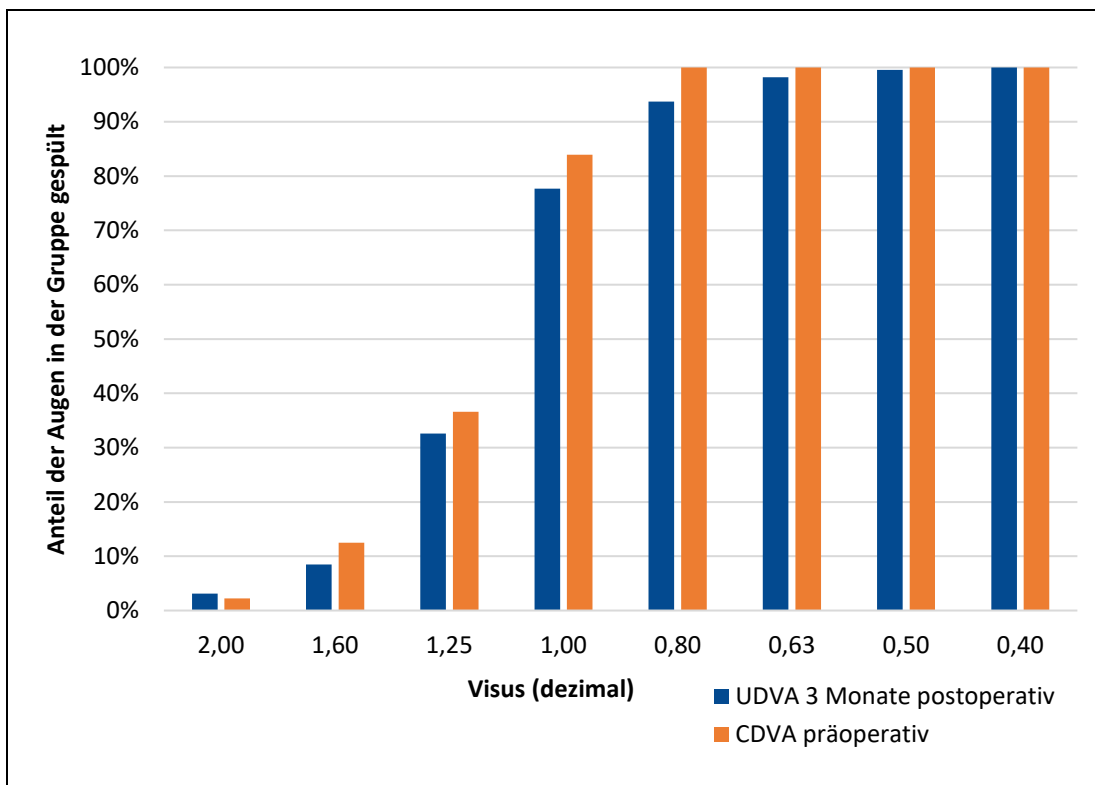


Abbildung 9: Kumulativer dezimaler Visus der Gruppe *gespült*: CDVA präoperativ und UDVA 3 Monate postoperativ (224 Augen) (aus: eigene Abbildung)

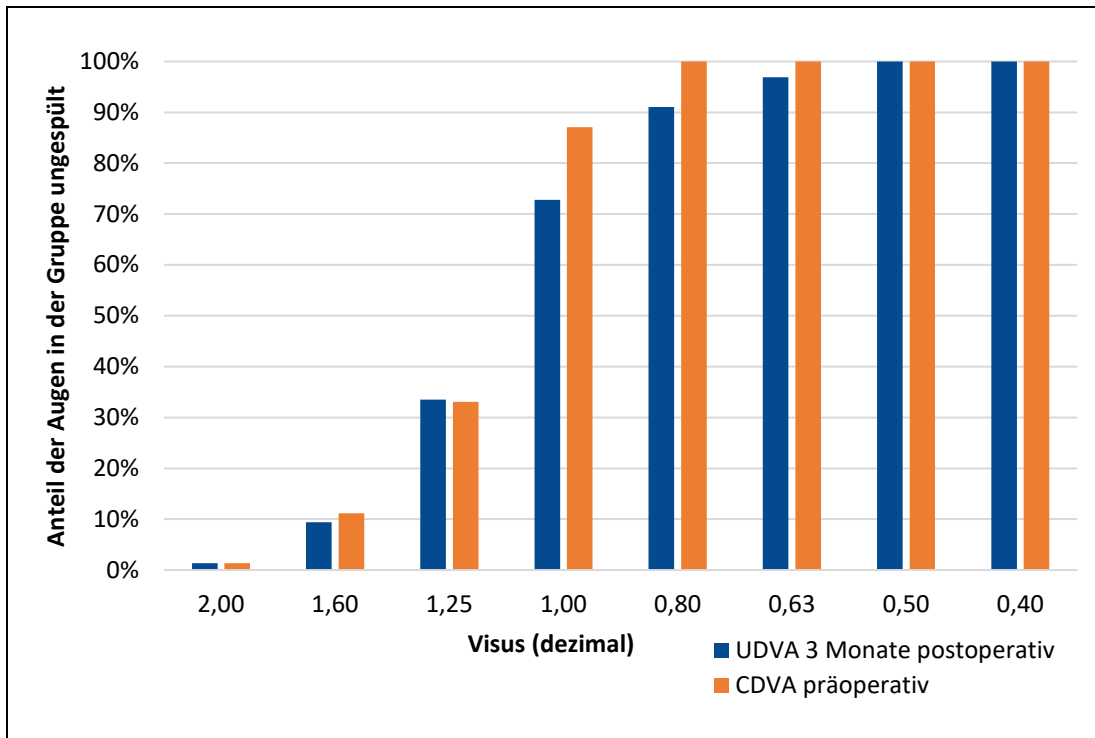


Abbildung 10: Kumulativer dezimaler Visus der Gruppe ungespült: CDVA präoperativ und UDVA 3 Monate postoperativ (224 Augen) (aus: eigene Abbildung)

In Abbildung 11 ist der kumulative Visus aller Untersuchungszeitpunkte unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit dargestellt.

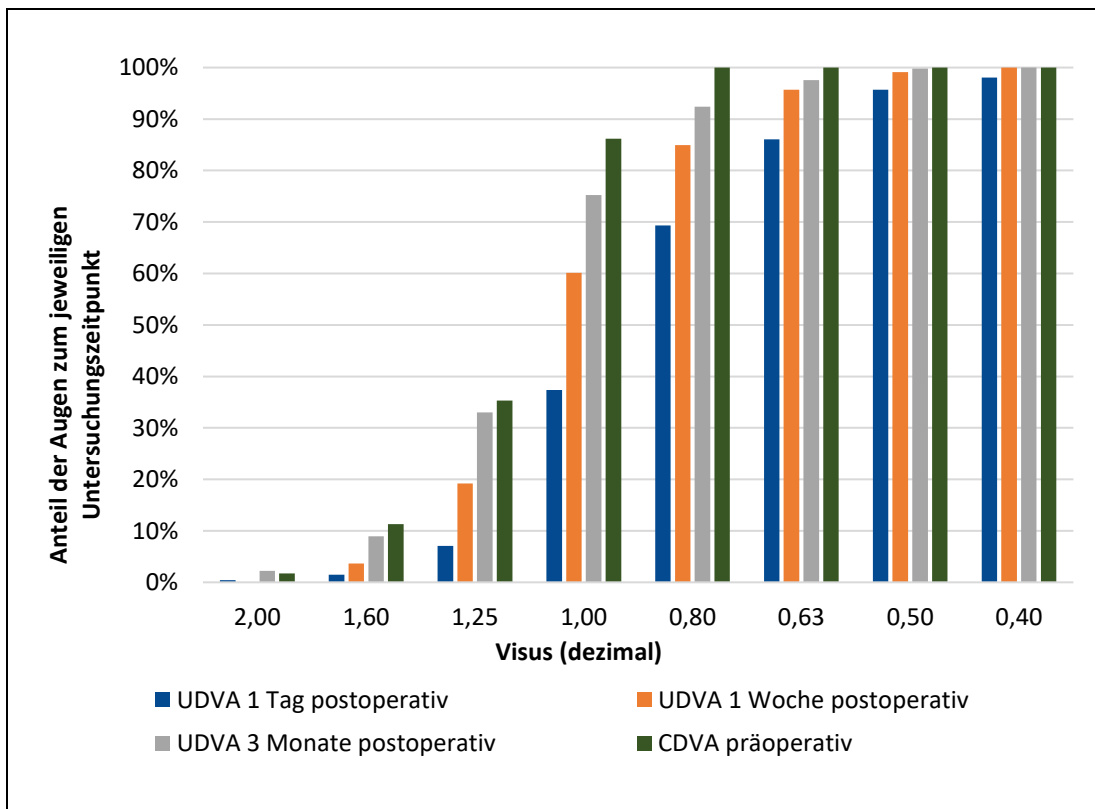


Abbildung 11: Kumulativer dezimaler Visus für das Gesamtkollektiv (470 Augen) (aus: eigene Abbildung)

4.2.3 Sicherheit

Tabelle 14, Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen und veranschaulichen die Änderung des CDVA präoperativ zu drei Monaten postoperativ. „Verlust“ und „Zugewinn“ bezieht sich auf die Anzahl der Reihen der Visustafel. Die statistische Auswertung anhand der Differenz zwischen post- und präoperativem CDVA zwischen den Gruppen *gespült* und *ungespült* ergab keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,718$). Die beiden Augen mit einem Verlust von zwei Reihen der Visustafel gehörten zu verschiedenen Patienten und erreichten bei der letzten Nachkontrolle einen UDVA (dezimal) von 0,80 oder besser. Eines dieser Augen gehörte zur Gruppe *gespült*, das andere zur Gruppe *ungespült*. Nach drei Monaten erreichten 100 % der untersuchten Augen einen CDVA (dezimal) von mindestens 0,63 und 98,6 % einen CDVA (dezimal) von mindestens 0,80.

Änderung Visusreihe	Verlust 2	Verlust 1	Keine Änderung	Zugewinn 1	Zugewinn 2
gespült	1	5	130	4	2
ungespült	1	8	122	9	2
gesamt	2	13	252	13	4

Tabelle 14: Änderung des CDVA präoperativ zu 3 Monate postoperativ für beide Gruppen (je 142 Augen) und das Gesamtkollektiv (284 Augen)

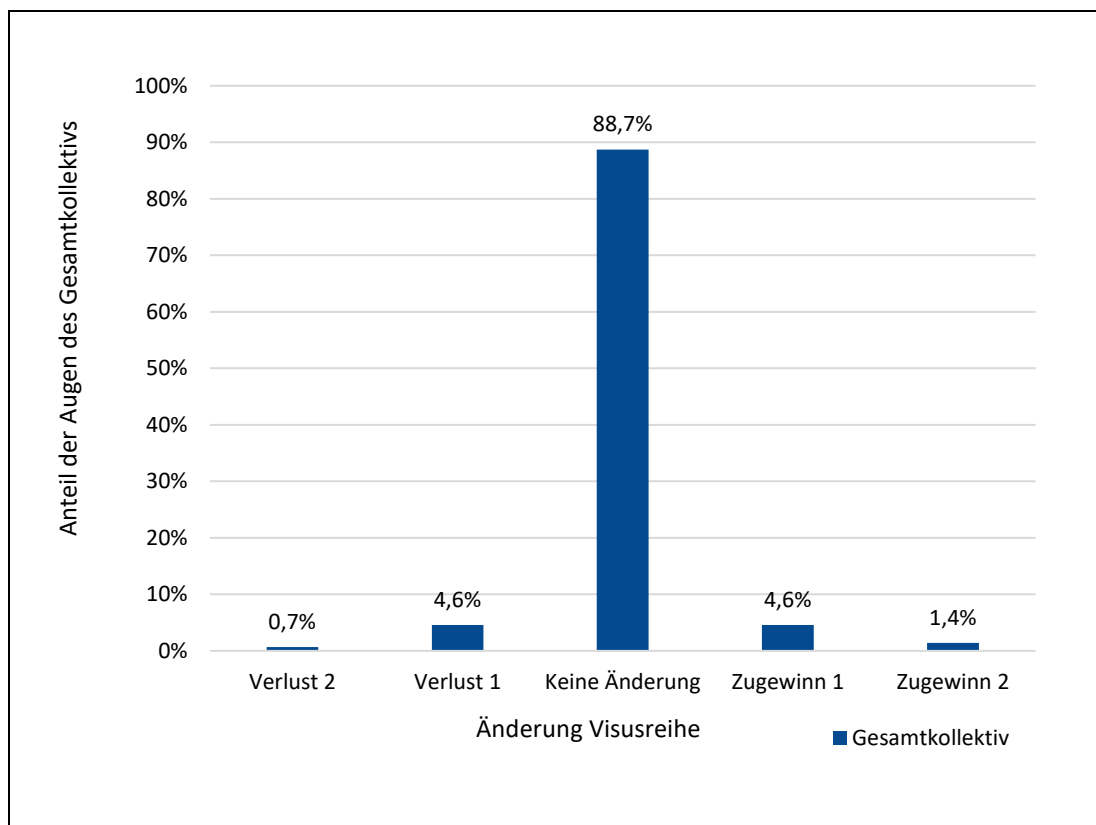


Abbildung 12: Änderung des CDVA präoperativ zu 3 Monate postoperativ für das Gesamtkollektiv (284 Augen) (aus: eigene Abbildung)

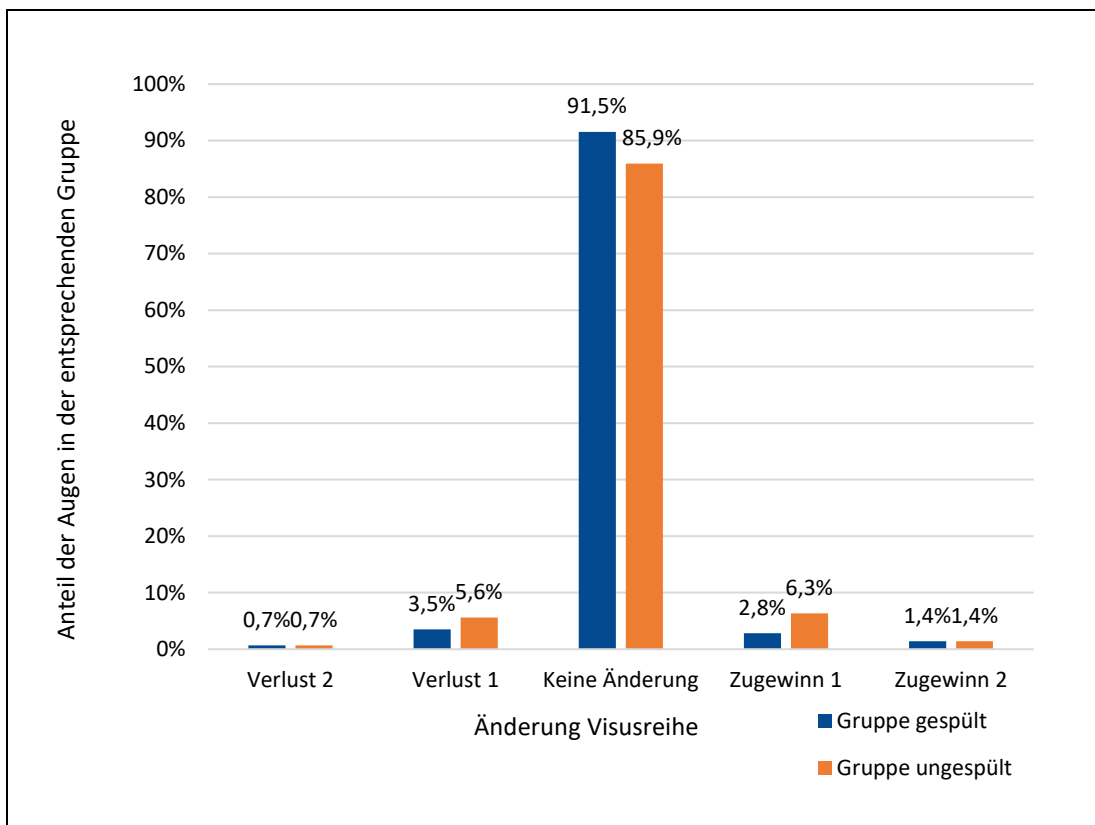


Abbildung 13: Änderung des CDVA präoperativ zu 3 Monate postoperativ für die Gruppen gespült und ungespült (142 Augen je Gruppe) (aus: eigene Abbildung)

4.3 Komplikationen

Insgesamt ergaben sich bei 21 der 528 in die Studie aufgenommenen Augen intra- oder postoperative Komplikationen, dies entspricht einem Anteil von 4,0 %.

4.3.1 Intraoperative Komplikationen

Intraoperativ traten bei neun Augen Komplikationen auf, acht davon Hauptkomplikationen. In vier dieser acht Fällen wurden auf Grund von sichtbaren Geweberückständen und Debris beide Augen oder das randomisierte Auge zweifach gespült. Bei den übrigen vier Augen wurde die OP-Technik von SMILE zur PRK geändert, da es zum Suction Loss oder zum Einzug der Bindehaut zwischen Hornhaut und Patienten-Interface kam. Letzteres ereignete sich an beiden Augen eines Patienten, sodass auf Grund der Hauptkomplikationen bei acht Augen sieben Patienten vom Follow-up ausgeschlossen wurden. Die einzige intraoperative Nebenkomplikation bestand in einer Mikroperforation des Caps. Dieses Auge gehörte zur Gruppe *gespült* und erreichte seinen präoperativen CDVA (dezimal) von 1,00 bereits eine

Woche postoperativ. 3-Monats-Daten liegen zu diesem Patienten leider nicht vor, da er zur abschließenden Nachkontrolle nicht erschien.

4.3.2 Postoperative Komplikationen

In Tabelle 15 sind die Anzahl und die Häufigkeiten der aufgetretenen postoperativen Komplikationen aufgelistet. Beide Augen mit DLK Grad I am ersten postoperativen Tag zeigten dasselbe Bild nach einer Woche. Ein Auge zeigte Epithel im Interface an den ersten beiden Nachuntersuchungsterminen, die anderen 4 betroffenen Augen zeigten diese Charakteristik nur zu einem der Kontrolltermine.

Sechs Augen, die eine DLK Grad I gezeigt hatten, gehörten zur Gruppe *ungespült*, ein Auge zur Gruppe *gespült*. Von den Augen mit Epithelimplantation wurden drei gespült, zwei nicht. Die statistische Auswertung der Zugehörigkeit zu den beiden Gruppen *gespült* und *ungespült* mit dem Exakten Test nach Fisher ergaben weder für die DLK (p-Wert: 0,122) noch für die Epithelimplantation (p-Wert: 1,000) signifikante Unterschiede.

Bei der letzten Follow-up Kontrolle hatten fünf der zwölf Augen (41,7 %) mit postoperativen Komplikationen einen UDVA (dezimal) von < 0,80. Von 436 Augen ohne Komplikationen hatten nur 37 (8,5 %) einen UDVA (dezimal) von < 0,80. Die Analyse ergab hier einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,003.

Komplikation	1 Tag	1 Woche	3 Monate	Gesamtzahl
DLK Grad I	2 (0,4 %)	7 (1,5 %)	0 (0,0 %)	7 (1,5 %)
Epitheleinwachsung/-implantation	2 (0,4 %)	2 (0,9 %)	2 (0,4 %)	5 (1,1 %)

Tabelle 15: Übersicht Anzahl postoperative Komplikationen (Prozentangaben auf Basis der in Tabelle 7 aufgeführten Gesamtzahlen für die Nachuntersuchungstermine)

Die Therapie der Augen mit DLK Grad I erfolgte wie unter Kapitel 3.3.2 beschrieben und war in allen Fällen erfolgreich. Die drei Epithelimplantationen, die während der ersten beiden Nachkontrollen aufgefallen sind, waren selbstlimitierend. Auf Grund des auf drei Monate begrenzten Follow-up der Studie liegen leider keine Daten zum weiteren Verlauf der beiden Augen mit Epithelimplantation vor, die erst während der letzten Nachkontrolle sichtbar wurde.

5 Diskussion

Mit dieser Studie wurde erstmals an einer großen Fallzahl untersucht, ob das intraoperative Spülen des Interfaces mit BSS nach Lentikelextraktion bei SMILE einen Einfluss auf den postoperativen Visus oder die Häufigkeit von Komplikationen hat. Insgesamt wurden in sechs Studienzentren 264 Patienten für die Studie rekrutiert, 257 nachverfolgt und die Daten von 235 in die statistische Auswertung eingeschlossen. Die Vollständigkeit der Nachuntersuchungen lag bei 97,7 %. Bei den Ergebnissen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen *gespült* und *ungespült*.

5.1 Diskussion der Methodik

Zunächst werden die einzelnen Unterpunkte der angewandten Methodik diskutiert.

5.1.1 Studiendesign und -durchführung

Die Durchführung der Studie in sechs verschiedenen Kliniken mit insgesamt sieben Operateuren führte dazu, dass trotz einheitlicher Standards eine gewisse Varianz bei der OP-Durchführung und den Follow-up Untersuchungen unvermeidbar war. Dies führt jedoch nicht zu einer eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse, da eine operative Durchführung durch verschiedene Operateure auch im klinischen Alltag der Realität entspricht. Bei den Nachkontrollen wäre ein absolut einheitliches Setting wünschenswert gewesen, war jedoch bei mehreren Studienzentren realistisch nicht erreichbar. Um diesbezügliche systematische Fehler zu vermeiden, wurde ein Studiendesign mit verbundenen Stichproben gewählt. Durch die jeweilige Paarigkeit von gespültem Auge und ungespültem Auge eines Patienten erfolgte die Messung der jeweiligen Vergleichswerte trotz Multicenter-Studie immer unter gleichen Bedingungen und durch denselben Untersucher. Daher waren aus unserer Sicht die verbundenen Stichproben einem Studiendesign überlegen, bei dem die Patienten jeweils einer Gruppe zugewiesen werden und ein Datensatz unverbundener Stichproben entsteht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie waren an die Zulassungsstudie des VisuMax® angelehnt und entsprachen denen, die bei einer Vielzahl von Studien zur refraktiven Hornhautchirurgie genutzt werden (u. a. Han et al. 2018; Liu et al. 2016a; Ng et al. 2018; Torky and Alzafiri 2017; Weng et al. 2018b).

Der Einschluss von Patienten mit dem Zielwert einer leichten Myopie zur Vermeidung bzw. zum Hinauszögern einer Lesebrille (Mini-Monovision) hat leider zu Problemen bei der Studiendurchführung bei manchen dieser Patienten geführt, da die Messung des UDVA mit entsprechendem Ausgleichsglas vom üblichen Ablauf abwich. Zudem war bei den Patienten

mit Mini-Monovision durch die unvollständige Korrektur die Zuteilung zu den Subgruppen nach präoperativen Dioptrienwerten nicht ganz korrekt. Insgesamt wäre es daher besser gewesen, nur Patienten mit einem Refraktionszielwert einer Emmetropie einzuschließen und die Studie um ein bis zwei Monate zu verlängern, um auf dieselbe Patientenzahl zu kommen.

Bei der Randomisierung und der Einhaltung des OP-Prozederes ist es zu keinen Problemen gekommen. Die Unregelmäßigkeiten bei den CDVA-Nachuntersuchungen in zwei Studienzentren haben leider zu einer kleineren Fallzahl bei der Auswertungen mit CDVA-Beteiligung geführt. Daher ist auch deren Aussagekraft etwas niedriger; mit 142 Augen je Gruppe liegt die Fallzahl trotzdem noch verhältnismäßig hoch.

Die bisherige Anwendung und Nicht-Anwendung des Spülens wurden bereits bei der Hinführung zur Fragestellung dargelegt (siehe Kapitel 1.3).

5.1.2 Outcome-Parameter

Bis auf die Messung des präoperativen UDVA haben sich alle erfassten Parameter als sinnvoll erwiesen und konnten erfolgreich ausgewertet werden. Der präoperative UDVA war auf Grund des durchschnittlichen sphärischen Äquivalents von ca. -4,5 dpt meist so gering, dass er mit den verwendeten Visustafeln nicht messbar war. Eine Analyse zwischen dem prä- und postoperativen UDVA hätte zwar zu hochsignifikanten Ergebnissen geführt, wäre aber wenig sinnvoll gewesen – die grundsätzliche Eignung von SMILE zur Myopiekorrektur ist lange bewiesen (siehe Kapitel 1.2.3.2).

5.1.2.1 Postoperative Refraktion und postoperativer Visus

Die fehlende Bestimmung der postoperativen Refraktion ist definitiv eine Schwäche dieser Arbeit. Mit ihr wäre eine Angabe der Vorhersagbarkeit und Stabilität für die Gruppen *gespült* und *ungespült* möglich gewesen. Darüber hinaus hätte als zusätzliche Auswertung geschaut werden können, ob es signifikante Unterschiede bei der Vorhersagbarkeit in Abhängigkeit vom Astigmatismus gibt. Dass die Refraktion postoperativ nicht dokumentiert worden ist, liegt daran, dass das Studiendesign auf die Hauptfragestellung zugeschnitten wurde, ob eine Spülung des Interfaces einen Einfluss auf die Erholung des postoperativen Visus und dessen endgültigen Wert hat. Die Dokumentation wurde daher auf die für die Angabe von Sicherheit und Effektivität notwendigen Messergebnisse beschränkt. Dadurch war es möglich trotz begrenzter Ressourcen für die Studie die in der Fallzahlanalyse verwendete Patientenzahl in einem überschaubaren zeitlichen Rahmen von ca. 12 Monaten zu erreichen.

Die Entscheidung für den UDVA als Hauptuntersuchungsparameter und nicht für die Refraktion liegt darin begründet, dass ein Patient mit guter Refraktion trotzdem einen eingeschränkten Visus haben kann. Bei einem Patienten mit gutem UDVA muss die Refraktion hingegen im Zielbereich liegen. Die Refraktion ist demnach eher ein Surrogatparameter für den Visus, lässt jedoch Aussagen zur Arbeitsgenauigkeit der genutzten OP-Technik und Rückschlüsse auf die Ursachen für einen eingeschränkten Visus zu.

5.1.2.2 Komplikationen

Die gewählte Einteilung der intraoperativen Komplikationen in Haupt- und Nebenkomplikationen ermöglichte eine saubere Auswertung, da auf diese Weise nur Patienten in das Follow-up eingeschlossen wurden, die gemäß Studienprotokoll behandelt worden sind. Die Ergebnisse sind durch dieses Vorgehen nicht beeinflusst worden, da sämtliche Hauptkomplikationen unabhängig von der Interface-Spülung aufgetreten sind.

Die Einteilung der postoperativen Komplikationen erfolgte nach den aktuellen wissenschaftlichen Publikationen zu dem Thema (siehe Kapitel 4.3.2). Jedoch liegt bei der Diagnose der postoperativen Komplikationen eine mögliche Fehlerquelle, da trotz der Durchführung der Nachkontrollen durch qualifizierte Fachkräfte unterschiedliche Beurteilungen und Einstufungen von Komplikationen oder Auffälligkeiten nicht ausgeschlossen werden können.

5.1.2.3 Follow-up Zeit

Beim Vergleich des UDVA zwischen gespülten und ungespülten Augen ist es sehr unwahrscheinlich, dass bei einem längeren Beobachtungszeitraum noch ein signifikanter Unterschied festzustellen gewesen wäre, da bei unkomplizierter Myopie-Korrektur mittels SMILE nach 3 Monaten von einer stabilen Korrektur auszugehen ist, wie die umfangreichen Daten von Wang et al. (2017) zeigen.

Für die Beurteilung des Einflusses der postoperativen Komplikationen auf den UDVA hingegen wäre eine längere Follow-up Zeit wünschenswert gewesen, da es durchaus vorstellbar ist, dass sich durch die aufgetretenen Komplikationen die Visuserholung verzögert hat und man im weiteren Verlauf ein Angleichen der Visuswerte der Augen mit Komplikationen an die Augen ohne Komplikationen gesehen hätte.

5.1.3 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung war fraglich, ob von einer Normalverteilung der Visuswerte ausgegangen werden kann, wovon die Wahl zwischen gepaartem t-Test (normalverteilte Daten) und Wilcoxon-Rangsummen-Test (nicht-normalverteilte Daten) für die Signifikanz-Testung bei Gruppenvergleichen zwischen *gespült* und *ungespült* abhing. In Kapitel 3.4 wurde die Entscheidung für den gepaarten t-Test begründet. Zur Kontrolle wurden die Daten zur Beantwortung der Hauptfragestellung (siehe Kapitel 2) auch mittels des Wilcoxon-Rangsummen-Tests auf signifikante Unterschiede getestet, ohne dass abweichende Ergebnisse festgestellt wurden.

Der Vergleich des realen, gemessenen Unterschieds zwischen den beiden Gruppen mit dem in der Fallzahlplanung ermittelten notwendigen Unterschied in Korrelation zu den p-Werten zeigt, dass die Fallzahlanalyse für den Fall eines nicht vorhandenen Unterschieds zutraf. Um die Richtigkeit auch für den Fall eines vorhandenen Unterschieds zu belegen, hätte es eines signifikanten Unterschieds bedurft, der zu keinem Untersuchungszeitpunkt vorlag (siehe Tabelle 9).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie auf ihre Aussagekraft geprüft und soweit vorhanden mit bereits publizierten Ergebnissen verglichen.

5.2.1 Postoperativer Visus

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es zu keinem Nachuntersuchungszeitpunkt einen Unterschied beim postoperativen UDVA oder CDVA zwischen den Gruppen *gespült* und *ungespült* gab. Auf Grund der hohen Patientenzahl und der ausgezeichneten Nachverfolgungsrate von 97,7 % kann somit die von Liu et al. (2015) aufgestellte und von Reinstein et al. (2018: 227–228) (siehe Kapitel 2) aufgegriffene Vermutung einer verzögerten Visuserholung durch Spülung verworfen werden, solange die Spülmenge 1 ml nicht überschreitet. Dass auch bei Ng et al. (2018) die Augen, bei denen die Lentikelextraktion mittels Interface-Spülung durchgeführt wurde (siehe Kapitel 1.3), kein schlechteres Outcome hatten, spricht definitiv gegen eine klinisch relevante andauernde Ödembildung in der Hornhaut durch Spülung; dies ist insofern bemerkenswert, da für diese Technik der Lentikelextraktion mit doppelter Spülmenge (2 ml BSS) und höherem Druck gearbeitet wurde. Einschränkend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass auch das Interface der

Augen der Kontrollgruppe, bei denen die Lentikelextraktion via Zange erfolgt war, abschließend mit einer geringen Menge BSS gespült worden sind (Ng et al. 2018).

Bei der Betrachtung der absoluten Visus-Differenzen (siehe Tabelle 7) zwischen den Gruppen *gespült* und *ungespült* zeigt sich, wie gering der Unterschied ist. Die Unterschiede des durchschnittlichen UDVA (LogMAR) betragen 0,011, 0,008 und 0,007 am ersten Tag postoperativ, eine Woche postoperativ und 3 Monate postoperativ. Ein Unterschied von 0,010 bedeutet, dass im Gruppenvergleich jeder zweite Patient auf der LogMAR-Visustafel mit dem ungespülten Auge ein Zeichen weniger erkennt als mit dem gespülten Auge (ein Zeichen entspricht einer LogMAR-Stufe von 0,020; siehe Kapitel 3.3.1). Daher wäre bei einem noch deutlich größeren Patientenkollektiv der Unterschied beim UDVA eventuell statistisch signifikant geworden, die klinische Bedeutung ist bei einem so geringen absoluten Unterschied jedoch fraglich.

5.2.1.1 Subgruppenanalyse nach Grad der Myopie

Auch bei den Subgruppen nach Grad der Myopie war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Dass die absoluten Differenzen in einer ähnlichen Größenordnung lagen wie die beim Vergleich der Gesamtgruppen *gespült* und *ungespült*, spricht ebenfalls dafür, dass das Spülen keine Auswirkung auf den postoperativen Visus hat, unabhängig davon, welche Ausprägung die Myopie präoperativ hatte.

Die Auswertung des postoperativen Visus in Abhängigkeit von der präoperativen Refraktion ohne Differenzierung zwischen den Gruppen *gespült* und *ungespült* zeigt eine eindeutige Korrelation zwischen zunehmender Refraktion und schlechterem Visusoutcome. Diese Korrelation wird bereits seit vielen Jahren für LASIK beschrieben (Maldonado-Bas and Onnis 1998; Yuen et al. 2010; Niparugs et al. 2018) und findet sich auch bei SMILE (Torky and Alzafiri 2017; Jin et al. 2017). In zwei weiteren zu dem Thema publizierten Studien (Kim et al. 2015; Fernández et al. 2017) wiesen die Augen mit niedrigerer Myopie ebenfalls einen besseren postoperativen Visus auf, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Torky and Alzafiri (2017) und Jin et al. (2017) untersuchten jedoch die größere Anzahl an Augen (n = 274 und n = 165 verglichen mit n = 71 und n = 183) und ihre Gruppen wiesen eine Größere Differenz bei der durchschnittlichen präoperativen Refraktion auf (Torky and Alzafiri (2017): 3 Gruppen mit -2,73 dpt (low), -4,25 dpt (moderate), -7,25 dpt (high); Jin et al. (2017): 2 Gruppen mit -4,34 dpt (low-moderate), -7,16 dpt (high); Fernández et al. (2017): 3 Gruppen mit -2,07 dpt (low), -3,86 dpt (moderate), -5,86 dpt (high); Kim et al. (2015): 2 Gruppen mit -5,05 dpt (low-moderate), -7,67 dpt (high)). Dies sind mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Signifikanz. Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse sowie die der

oben angeführten Studien, dass SMILE nicht nur für mittel- und hochgradige Myopien gute Ergebnisse erzielt, sondern auch bei niedrigeren Myopien mindestens gleichwertige, vermutlich bessere Ergebnisse liefert.

5.2.1.2 Effektivität

Auf Grund der Tatsache, dass sich weder postoperative UDVA-Werte noch präoperative CDVA-Werte zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschieden, war auch keine signifikante Abweichung bei der Effektivität zu erwarten. Diese Erwartung wurde von der statistischen Analyse bestätigt.

Insgesamt zeigte sich eine hohe Effektivität unabhängig vom Spülen; ca. 92 % aller Augen haben nach 3 Monaten einen UDVA (dezimal) von 0,80 oder besser erreicht. Auch die Anteile der Augen mit einem Visus (dezimal) von 1,00, 1,20, 1,60 und 2,00 ist ähnlich bei postoperativem UDVA und präoperativem CDVA. Hansen et al. (2016), die eine der umfangreichsten Studien zum UDVA bei SMILE publizierten, erreichten nach drei Monaten bei 83 % ihrer Patienten einen UDVA (dezimal) von 0,80 oder besser. Bei der Betrachtung des Unterschieds zu unserer Studie ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Hansen et al. (2016) die durchschnittliche präoperative Refraktion deutlich höher war (siehe Tabelle 16). Die erste Studie zur SMILE (Sekundo et al. 2011) erreichte bei 84 % ihrer Patienten einen UDVA (dezimal) von 0,80 oder besser bei einer zu unserer Studie vergleichbaren präoperativen Refraktion (siehe Tabelle 16).

5.2.1.3 Sicherheit

Bei prä- und postoperativen CDVA-Werten ohne signifikante Abweichungen zeigten sich auch bei der Sicherheit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen *gespült* und *ungespült*.

Der Vergleich mit anderen Studien zeigt wie bei der Effektivität auch bei der Sicherheit gute, teilweise leicht bessere Ergebnisse. 94 % aller Augen erreichten einen CDVA, der mindestens dem präoperativen Wert entsprach; bei den Vergleichsstudien betrug dieser Wert 89 % (Sekundo et al. 2011), 86 % (Ivarsen et al. 2014) und 83 % (Hansen et al. 2016). Bei Hansen et al. (2016) und Ivarsen et al. (2014) müssen bei der Bewertung wieder die höheren präoperativen Refraktionswerte berücksichtigt werden (siehe Tabelle 16). Bei Ivarsen et al. (2014) wurden zudem die verwendeten Lasereinstellungen nach 656 der 1800 eingeschlossenen Patienten geändert, wobei beide Laser-Settings noch nicht dem heute üblichen Standard entsprachen.

	Sphäre (dpt)	Zylinder (dpt)	SE (dpt)
Unsere Studie	-3,96 ± 1,99	-0,88 ± 0,77	-4,41 ± 1,94
Sekundo et al. 2011	-4,37 ^a	-0,78 ± 0,79	-4,75 ± 1,56
Hansen et al. 2016	-6,41 ± 1,77	-0,83 ± 0,84	-6,82 ± 1,66
Ivarsen et al. 2014	-6,79 ± 1,99	-0,93 ± 0,90	-7,25 ± 1,84
Hjortdal et al. 2012	-6,89 ± 1,29	-0,60 ± 0,46	-7,19 ± 1,30
Liu et al. 2016a	-4,87 ± 1,67	-0,68 ± 0,69	-5,22 ± 1,70
Ji et al. 2017b	- ^b	- ^b	-4,60 ± 1,47 ^c
Wang et al. 2017	-4,93 ± 1,70	-0,77 ± 0,70	-5,31 ± 1,75

Tabelle 16: Übersicht präoperative Refraktionswerte als Durchschnitt mit Standardabweichung der angeführten Vergleichsstudien (^aStandardabweichung nicht angegeben; ^bWerte nicht angegeben; ^cDurchschnittswert von zwei Subgruppen unterschiedlicher Größe)

Insgesamt zeigt sich bei der Gesamtbewertung von Effektivität und Sicherheit über die Jahre eine stetige Verbesserung; die Gründe dafür liegen in erster Linie, wie bereits angesprochen, in der zunehmenden Erfahrung der Chirurgen und der Optimierung der Lasereinstellungen (Ivarsen et al. 2014; Li et al. 2018a; Titiyal et al. 2017; Chan et al. 2017).

5.2.1.4 Frühe Visuserholung

Ein weiterer häufiger Diskussionspunkt bei SMILE ist eine verzögerte postoperative Visuserholung. In einer Studie aus 2016 (Liu et al. 2016a) wurde der frühe postoperative Visus zwischen SMILE und FS-LASIK verglichen; dabei erreichten ca. 73 % der SMILE-Patienten und 87 % der LASIK-Patienten am ersten postoperativen Tag einen UDVA (dezimal) von 0,8 oder besser. Für den durchschnittlichen UDVA war der Unterschied zwischen LASIK und SMILE am ersten postoperativen Tag und nach einer Woche signifikant. Bei allen nachfolgenden Follow-up Terminen konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, wobei die Ergebnisse bei den beiden abschließenden Nachuntersuchungen nahezu identisch waren.

Die Entwicklung über die Jahre zeigt auch bei der kurzfristigen Visuserholung den Fortschritt von SMILE: Hjortdal et al. (2012) erreichten 2012 bei 62,3 % einen Visus von 0,8 oder besser am ersten Tag postoperativ, Liu et al. (2016a) erreichten 2016 mit 73 % ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie (70 %). Ji et al. (2017b) zeigten 2017, dass mit niedrigerer Puls-Energie eine weitere Verbesserung möglich ist. Die Gruppe mit der höheren Puls-Energie erreichte einen nahezu identischen Durchschnitts-UDVA (LogMAR) einen Tag nach der OP wie die SMILE-Gruppe bei Liu et al. (2016a) ($0,05 \pm 0,13$ und $0,06 \pm 0,17$); für die Gruppe mit der niedrigeren Laser-Energie ergab sich ein Durchschnitts-UDVA (LogMAR) von $-0,01 \pm 0,06$, was fast genau dem der FS-LASIK-Gruppe von Liu et al. (2016a) entsprach ($-0,02 \pm 0,12$). Der Zusammenhang zwischen besserer Visuserholung und eingesetzter Puls-Energie wurde auch von Donate and

Thaëron (2016) nachgewiesen. Wang et al. (2017) erreichten bei 3004 untersuchten Augen einen Durchschnitts-UDVA (LogMAR) von $-0,04 \pm 0,11$ am 1. postoperativen Tag, wobei alle Patienten durch dieselbe erfahrene Chirurgin (Yan Wang) operiert wurden, die zum Zeitpunkt der Studie bereits mehr als 10 000 SMILE-Eingriffe durchgeführt hatte. Die Ausgangsrefraktionswerte der hier angeführten Studien lagen außer bei Hjortdal et al. (2012) in einem ähnlichen Bereich (siehe Tabelle 16).

5.2.2 Komplikationen

Der Vergleich von Studien, die die Komplikationen bei SMILE behandeln, ist deutlich schwieriger als der Vergleich von Visusergebnissen. Einerseits ist die Beurteilung insbesondere der intraoperativen Komplikationen teilweise sehr subjektiv; z. B. wird die Grenze, ab wann eine Lentikelextraktion als kompliziert eingestuft wird, von Chirurg zu Chirurg sehr stark variieren; die Dokumentation von Cap-Perforationen oder Suction Loss hingegen ist deutlich objektiver. Andererseits werden für die Dokumentation der Komplikationen nicht selten unterschiedliche Kriterien verwendet: Ivarsen et al. (2014) führten in ihrer umfangreichen Studie mit 1800 Augen in ihrer Auflistung der aufgetretenen intraoperativen Komplikationen Black Spots und Opaque Bubble Layer (OBL) nicht auf. Black Spots sind Stellen, an der der Laser-Schnitt nicht wie gewünscht erfolgt ist; in der Regel durch Luft oder Debris zwischen Kontaktglas und Hornhaut, was zur Undurchlässigkeit oder Ablenkung der Laserstrahlung führt (Kaur und Titiyal 2018a: 94). OBL entstehen, falls die beim Laser-Schnitt entstehenden Gasblasen akkumulieren und das Hornhautstroma infiltrieren (Kaur und Titiyal 2018a: 95–96). Black Spots und OBL sind prädisponierende Faktoren für eine schwierige Lentikelextraktion (Kaur und Titiyal 2018a: 99–100), die wiederum bei Ivarsen et al. (2014) als Komplikation gelistet wird. Wang et al. (2017) hingegen dokumentierten Black Spots und OBL, jedoch keine schwierige Lentikelextraktion.

5.2.2.1 Intraoperative Komplikationen

Die Tatsache, dass außer einer Cap-Perforation keine intraoperativen Komplikationen während dieser Studie dokumentiert worden sind, hat vermutlich drei Gründe: Durch die Methodik war festgelegt, dass u. a. kleinere Blutungen oder Epithelabrasionen nicht als Komplikation gewertet werden; die Erfahrung der beteiligten Chirurgen war sehr hoch; und drittens lag der Fokus auf dem Spülen, sodass möglicherweise aufgetretene Schwierigkeiten bei der Lentikelextraktion, die unabhängig von der Randomisierung aufgetreten sind, nicht dokumentiert worden sind. Daher ist ein Vergleich der intraoperativen Komplikationen mit anderen Publikationen nicht sinnvoll; lediglich die Feststellung, dass der zusätzliche OP-

Schritt des Spülens keine Komplikationen verursacht, ist aussagekräftig. Solche Komplikationen wären in jedem Fall dokumentiert worden.

Bei Betrachtung der publizierten Literatur zu intraoperativen Komplikationen bei SMILE fällt auf, dass die ermittelten Häufigkeiten stark voneinander abweichen – Suction Loss, Cap-Perforation, Black Spots und OBL wurden bei Ramirez-Miranda et al. (2015) jeweils mit einer Inzidenz von über 10 % beschrieben, wohingegen die Inzidenz bei Wang et al. (2017) bei unter 1 % lag. Letztere Studie ist auf Grund ihrer Fallzahl und der Erfahrung der Chirurgin als die aussagekräftigere einzustufen.

5.2.2.2 Postoperative Komplikationen

Die Verteilung der sieben Augen mit Diffuser lamellärer Keratitis (DLK), von denen sechs in der Gruppe *ungespült* waren, legt nahe, dass durch das intraoperative Spülen die Wahrscheinlichkeit einer DLK gesenkt werden kann, auch wenn auf Grund der geringen Gesamtzahl der DLK-Fälle keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Ein möglicher Zusammenhang wäre dadurch zu erklären, dass das Auftreten einer DLK u. a. durch Zelldebris oder chemische Rückstände der genutzten Instrumente oder Handschuhe begünstigt wird (Zhao et al. 2015), die über das Spülen entfernt werden. Zhao et al. (2015) untersuchten in einer retrospektiven Studie 1112 Augen bezüglich des Auftretens von DLK nach SMILE und möglichen Auslösern. Dabei wurde ein dünner Lentikel als Risikofaktor identifiziert. Als mögliche Erklärung wurden zwei Theorien präsentiert: eine vermehrte mechanische Manipulation bei der Dissektion und Extraktion des Lentikels oder ein erhöhter Druck durch die entstehenden Gasbläschen auf Grund des geringen Abstandes zwischen vorderer und hinterer Lentikelfläche (Zhao et al. 2015). Beide Möglichkeiten könnten durch eine verstärkte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren zur Entstehung einer DLK beitragen. Bei Zhao et al. (2015) wurden nach Lentikelextraktion alle Augen mit BSS gespült. Die Inzidenz der DLK lag bei 1,6 % und entsprach daher recht exakt dem in unserer Studie ermittelten Wert von 1,5 %, obwohl bei uns nur die Hälfte aller Augen gespült wurde. Ivarsen et al. (2014) haben nach Lentikelextraktion ebenfalls alle Augen gespült und berichteten von 5 DLK-Fällen bei 1800 untersuchten Augen (0,28 %). Eine aussagekräftige Antwort auf die Frage, ob eine Interface-Spülung tatsächlich die Wahrscheinlichkeit einer DLK vermindert, ließe sich nur mit einem Satz verbundener Daten ermitteln, bei dem die Gesamtzahl der DLK-Fälle höher ist als in unserer Studie. Weitere Studien zur DLK liegen bisher nicht vor; in publizierten Fallberichten (Li et al. 2017; Stuart et al. 2018) wurde an Einzelfällen gezeigt, dass auch bei DLK bis Grad III durch adäquate Therapie gute bis sehr gute Langzeitergebnisse erreicht werden können.

Bei der Gruppenzugehörigkeit der Epithelimplantationen bestand kein Zusammenhang bei einer Gesamtinzidenz von 1,1 %. Ivarsen et al. (2014) berichteten von Epithelimplantationen bei 0,56 % der nachuntersuchten Augen. Wie oben bereits erwähnt, wurden alle Augen nach Lentikalextraktion gespült, sodass eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Einnistung von Epithelzellen durch die Einführung der Kanüle unwahrscheinlich ist.

Der Unterschied des postoperativen UDVA nach 3 Monaten zwischen Augen mit und ohne postoperativen Komplikationen in dieser Studie ist laut statistischer Analyse zwar signifikant, jedoch schränken die stark unterschiedlichen Gruppengrößen (12 vs. 436) die Aussagekraft ein. Zhao et al. (2015) konnten keinen signifikanten Unterschied beim postoperativen UDVA zwischen Augen mit und ohne DLK finden. Jedoch wurde keine Aussage zu weiteren Komplikationen gemacht, die in der Gruppe ohne DLK aufgetreten sind und somit den Visus der Kontrollgruppe beeinflusst haben könnten.

Wie bereits unter Kapitel 5.1.2.3 angemerkt, wäre ein längeres Follow-up von sechs oder mehr Monaten für die Augen mit aufgetretenen postoperativen Komplikationen interessant gewesen, um zu schauen, ob sich der Anteil dieser Gruppe mit einem UDVA (dezimal) von mindestens 0,80 dem der Gruppe ohne Komplikationen angleicht.

5.3 Fazit

Ein Unterschied zwischen Spülen und Nicht-Spülen beim postoperativen Visus liegt eindeutig nicht vor. Für eine endgültige Antwort auf die Frage, ob das Auftreten von postoperativen Komplikationen, insbesondere der Diffusen lamellären Keratitis (DLK), durch Interface-Spülung beeinflusst wird, bedarf es weiterer Studien. Ob die in dieser Studie aufgetretenen postoperativen Komplikationen auch langfristig mit einem signifikant schlechteren endgültigen Visus korreliert sind, ließe sich nur mit einer weiteren Nachkontrolle beantworten.

Abschließend sei nochmal erwähnt, dass in dieser Studie die Spülmenge auf 1 ml BSS festgelegt war. Daher können die Ergebnisse nicht für andere Arten des Spülens übertragen werden. Bei längerem oder volumenmäßig deutlich ausgiebigerem Spülen sind schlechtere postoperative Ergebnisse nicht ausgeschlossen.

6 Zusammenfassung

Die Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) hat sich seit 2011 unter den Verfahren der refraktiven Chirurgie etabliert und ist seitdem kontinuierlich weiterentwickelt worden. Ziel dieser Studie war es, mögliche Outcome-Unterschiede durch Interface-Spülung mit Balanced Salt Solution (BSS) nach Lentikelentfernung aufzudecken.

Zu diesem Zweck wurde eine prospektive randomisierte einfach-verblindete Interventions-Studie in sechs Zentren der SMILE EYES Gruppe in Deutschland durchgeführt. Untersucht wurden unkomplizierte beidseitige SMILE-Eingriffe mit dem Ziel, verbundene Outcome-Werte zwischen gespültem und ungespültem Auge eines Patienten zu vergleichen.

257 Patienten mit Myopie und/oder myopischen Astigmatismus ähnlicher Stärke in beiden Augen (sphärisches Äquivalent (SE) ≤ 10 dpt, präoperativer best-korrigierter Distanz-Visus (CDVA, dezimal) von 0,80 oder besser und Anisometropie ≤ 2 dpt) wurden in die Studie eingeschlossen und über 3 Monate nachkontrolliert. Bei jeweils einem Auge jedes Patienten wurde das Interface nach trockener Lentikel-Extraktion gespült. Das Spülen erfolgte mit 1 ml BSS durch eine 27-gauge Einmal-Kanüle. Der unkorrigierter Distanz-Visus (UDVA) wurde am ersten Tag, eine Woche und drei Monate postoperativ, der CDVA bei der letzten Nachkontrolle dokumentiert. Komplikationen und sonstige Auffälligkeiten bei der Spaltlampenuntersuchung wurden ebenfalls präoperativ und bei allen Nachkontrollen festgehalten. Die statistische Auswertung wurde mittels LogMAR der gemessenen Visuswerte durchgeführt, die anhand des gepaarten t-Tests auf signifikante Unterschiede untersucht wurden. Die Signifikanzgrenze des p-Werts lag bei $< 0,050$.

In die statistische Auswertung sind die Daten von 470 Augen miteingeflossen. Am ersten postoperativen Tag lag der UDVA (dezimal) bei 0,81 in der Gruppe *ungespült* und bei 0,83 in der Gruppe *gespült* ($p = 0,110$); bei der letzten Nachkontrolle, 3 Monate postoperativ, bei 1,04 in der Gruppe *ungespült* und bei 1,05 in der Gruppe *gespült* ($p = 0,172$). Bei der Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Zusammenfassend führt eine Interface-Spülung mit 1 ml BSS nach Lentikelextraktion bei SMILE weder zu Vor- noch zu Nachteilen bezüglich Visuserholung, postoperativen Komplikationen oder endgültigem Visus.

7 Summary

Small incision lenticule extraction (SMILE) has become established in the field of refractive surgery since 2011 und has been advanced continuously since then. Aim of this study was to investigate the outcome differences of interface flushing with balanced salt solution (BSS) after the removal of the refractive lenticule in uncomplicated bilateral simultaneous SMILE.

For this purpose, we performed a prospective randomized single-blinded interventional contralateral eye study in six centers within the SMILE EYES Group in Germany.

257 patients with myopia and myopic astigmatism of similar magnitude in both eyes (spherical equivalent (SE) ≤ 10 D, preoperative best-corrected distance visual acuity (CDVA) of 0.8 decimal or better and anisometropia ≤ 2 D) were enrolled and followed-up for 3 months. One eye of each patient was treated with interface-flushing after dry extraction of the lenticule. Flushing was performed with 1 cc BSS using a 27-gauge single-use canula. Uncorrected distance visual acuity (UDVA) at day 1, 1 week and 3 months and CDVA at 3 months were recorded along with any postoperative differences at the slit-lamp-examination. Statistical analyses were performed with logMAR values using paired t-tests. The p-value for significance was set at < 0.050 .

Data of 470 eyes were analyzed. At the first postoperative day, UDVA (decimal) was 0.81 in the non-flush and 0.83 in the flush group, respectively ($p = 0.110$). At the last visit, 3 months post-op, UDVA (decimal) was 1.04 in the non-flush and 1.05 in the flush group, respectively ($p = 0.172$). No significant differences in the rate of postoperative complications could be found.

In conclusion, interface irrigation with 1 cc of BSS after the removal of the refractive lenticule in SMILE has neither advantages nor disadvantages in terms of visual recovery, postoperative complications or final visual acuity.

8 Literaturverzeichnis

- Abd Elaziz MS, Zaky AG, El SaebaySarhan AR (2017): Stromal lenticule transplantation for management of corneal perforations; one year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255, 1179–1184
- Ağca A, Demirok A, Yıldırım Y, Demircan A, Yaşa D, Yeşilkaya C, Perente İ, Taşkapılı M (2016): Refractive lenticule extraction (ReLEx) through a small incision (SMILE) for correction of myopia and myopic astigmatism: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 10, 1905–1912
- Alió Del Barrio JL, Vargas V, Al-Shymali O, Alió JL (2017): Small incision lenticule extraction (SMILE) in the correction of myopic astigmatism: outcomes and limitations - an update. *Eye Vis (Lond)* 4, 26
- Bailey IL, Lovie JE (1976): New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt* 53, 740–745
- Bhandari V, Ganesh S, Brar S, Pandey R (2016): Application of the SMILE-Derived Glued Lenticule Patch Graft in Microperforations and Partial-Thickness Corneal Defects. *Cornea* 35, 408–412
- Bischoff M, Strobrawa G: Femtosecond Laser Keratomes for Small Incision Lenticule Extraction (SMILE); In: *Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): Principles, techniques, complication management, and future concepts*; hrsg. v. Sekundo W: Springer. Cham, Switzerland 2015, 3–11
- Blum M, Kunert KS, Schröder M, Sekundo W (2010): Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248, 1019–1027
- Blum M, Kunert KS, Voßmerbäumer U, Sekundo W (2013): Femtosecond lenticule extraction (ReLEx) for correction of hyperopia - first results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251, 349–355
- Blum M, Sekundo W: Brief Historical Overview of the Clinical Development of ReLEx® Surgical Procedure; In: *Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): Principles, techniques, complication management, and future concepts*; hrsg. v. Sekundo W: Springer. Cham, Switzerland 2015, 47–54
- Blum M, Täubig K, Gruhn C, Sekundo W, Kunert KS (2016): Five-year results of Small Incision Lenticule Extraction (ReLEx SMILE). *Br J Ophthalmol* 100, 1192–1195
- Bortz J, Schuster C: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (Springer-Lehrbuch)*, 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2010
- Bühren J, Klaproth OK, Kohnen T: Physiologische Optik und optische Qualität; In: *Refraktive Chirurgie*; hrsg. v. Kohnen T: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2011

- Bühren J, Kohnen T: Diagnostik in der refraktiven Chirurgie; In: Refraktive Chirurgie; hrsg. v. Kohnen T: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2011, 35–53
- Burazovitch J, Ferguene H, Naguszewski D (2018): La prédictibilité du small incision lenticule extraction (SMILE) dans la correction de la myopie sphérocyindrique, étude rétrospective, sur cinq ans, à partir de 616 yeux. *J Fr Ophtalmol* 41, 433–440
- Chan C, Lawless M, Sutton G, Versace P, Hodge C (2016a): Small incision lenticule extraction (SMILE) in 2015. *Clin Exp Optom* 99, 204–212
- Chan TCY, Ng AL, Cheng GPM, Wang Z, Woo VCP, Jhanji V (2016b): Effect of location of opening incision on astigmatic correction after small-incision lenticule extraction. *Sci Rep* 6, 35881
- Chan TCY, Ng ALK, Cheng GPM, Woo VCP, Zhang J, Wang Y, Jhanji V (2017): Effect of the Learning Curve on Visual and Refractive Outcomes of Small-Incision Lenticule Extraction. *Cornea* 36, 1044–1050
- Chansue E: Current Technique and Instrumentation for SMILE; In: Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): Principles, techniques, complication management, and future concepts; hrsg. v. Sekundo W: Springer. Cham, Switzerland 2015, 55–65
- Cohen J (1992): A power primer. *Psychol Bull* 112, 155–159
- Damgaard IB, Ang M, Farook M, Htoon HM, Mehta JS (2018a): Intraoperative Patient Experience and Postoperative Visual Quality After SMILE and LASIK in a Randomized, Paired-Eye, Controlled Study. *J Refract Surg* 34, 92–99
- Damgaard IB, Ivarsen A, Hjortdal J (2018b): Refractive Correction and Biomechanical Strength Following SMILE With a 110- or 160- μ m Cap Thickness, Evaluated Ex Vivo by Inflation Test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59, 1836–1843
- Damgaard IB, Reffat M, Hjortdal J (2018c): Review of Corneal Biomechanical Properties Following LASIK and SMILE for Myopia and Myopic Astigmatism. *Open Ophthalmol J* 12, 164–174
- Donate D, Thaëron R (2015): Preliminary Evidence of Successful Enhancement After a Primary SMILE Procedure With the Sub-Cap-Lenticule-Extraction Technique. *J Refract Surg* 31, 708–710
- Donate D, Thaëron R (2016): Lower Energy Levels Improve Visual Recovery in Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *J Refract Surg* 32, 636–642
- Falera R, Kaur M, Brar AS, Titiyal JS: Postoperative Complications in Small Incision Lenticule Extraction; In: Small incision lenticule extraction (SMILE): Surgical technique and challenges comprehensive text and video guide; hrsg. v. Titiyal JS, Kaur M: Jaypee, The Health Sciences Publisher. New Delhi 2018, 113–136
- Fernández J, Rodríguez-Vallejo M, Martínez J, Tauste A, Piñero DP (2018): Corneal biomechanics after laser refractive surgery: Unmasking differences between techniques. *J Cataract Refract Surg* 44, 390–398

- Fernández J, Valero A, Martínez J, Piñero DP, Rodríguez-Vallejo M (2017): Short-term outcomes of small-incision lenticule extraction (SMILE) for low, medium, and high myopia. *Eur J Ophthalmol* 27, 153–159
- Freshney RI: Culture of animal cells: A manual of basic technique and specialized applications, Sixth edition; Wiley-Blackwell, Hoboken, N.J 2010
- Ganesh S, Brar S, Arra RR (2018): Refractive lenticule extraction small incision lenticule extraction: A new refractive surgery paradigm. *Indian J Ophthalmol* 66, 10–19
- Ganesh S, Brar S, Gupta R, Sinha N (2017): A Comparative Study of Patients Undergoing ReLEX® Smile with One Eye Interface Wash and the Contralateral Eye without Interface Wash. *EC Ophthalmology* 5.1, 3–10
- Ganesh S, Brar S, Rao PA (2014): Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea* 33, 1355–1362
- Grehn F: Augenheilkunde (Springer-Lehrbuch), 31., überarbeitete Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2012
- Güell JL, Verdaguer P, Mateu-Figueras G, Elies D, Gris O, El Husseiny MA, Manero F, Morral M (2015): SMILE Procedures With Four Different Cap Thicknesses for the Correction of Myopia and Myopic Astigmatism. *J Refract Surg* 31, 580–585
- Hamed AM, Abdelwahab SM, Soliman TT (2018): Intraoperative complications of refractive small incision lenticule extraction in the early learning curve. *Clin Ophthalmol* 12, 665–668
- Han T, Xu Y, Han X, Zeng L, Shang J, Chen X, Zhou X (2018): Three-year outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis (FS-LASIK) for myopia and myopic astigmatism. *Br J Ophthalmol*
- Han T, Zheng K, Chen Y, Gao Y, He L, Zhou X (2016): Four-year observation of predictability and stability of small incision lenticule extraction. *BMC Ophthalmol* 16, 149
- Hansen RS, Lyhne N, Grauslund J, Vestergaard AH (2016): Small-incision lenticule extraction (SMILE): outcomes of 722 eyes treated for myopia and myopic astigmatism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254, 399–405
- He M, Huang W, Zhong X (2015): Central corneal sensitivity after small incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted LASIK for myopia: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Ophthalmol* 15, 141
- He M, Wang W, Ding H, Zhong X (2016): Comparison of Two Cap Thickness in Small Incision Lenticule Extraction: 100µm versus 160µm. *PLoS ONE* 11, e0163259
- Hjortdal JØ, Vestergaard AH, Ivarsen A, Ragnathan S, Asp S (2012): Predictors for the outcome of small-incision lenticule extraction for Myopia. *J Refract Surg* 28, 865–871
- Holladay JT (1997): Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 13, 388–391

- Ivarsen A, Asp S, Hjortdal J (2014): Safety and complications of more than 1500 small-incision lenticule extraction procedures. *Ophthalmology* 121, 822–828
- Ji YW, Kim M, Kang DSY, Reinstein DZ, Archer TJ, Choi JY, Kim EK, Lee HK, Seo KY, Kim T-I (2017a): Effect of Lowering Laser Energy on the Surface Roughness of Human Corneal Lenticules in SMILE. *J Refract Surg* 33, 617–624
- Ji YW, Kim M, Kang DSY, Reinstein DZ, Archer TJ, Choi JY, Kim EK, Lee HK, Seo KY, Kim T-I (2017b): Lower Laser Energy Levels Lead to Better Visual Recovery After Small-Incision Lenticule Extraction: Prospective Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 179, 159–170
- Jiang Y, Li Y, Liu X-W, Xu J (2016): A Novel Tectonic Keratoplasty with Femtosecond Laser Intrastromal Lenticule for Corneal Ulcer and Perforation. *Chin Med J* 129, 1817–1821
- Jiang Y, Li Y, Yang S, Lu TC (2017): Tuck-in Lamellar keratoplasty with an lenticule obtained by small incision lenticule extraction for treatment of Post- LASIK Ectasia. *Sci Rep* 7, 17806
- Jin H-Y, Wan T, Wu F, Yao K (2017): Comparison of visual results and higher-order aberrations after small incision lenticule extraction (SMILE): high myopia vs. mild to moderate myopia. *BMC Ophthalmol* 17, 118
- Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Kobashi H (2014): Visual and refractive outcomes of femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction for myopia. *Am J Ophthalmol* 157, 128-134.e2
- Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Kobashi H (2015): Effect of femtosecond laser setting on visual performance after small-incision lenticule extraction for myopia. *Br J Ophthalmol* 99, 1381–1387
- Kaur M, Titiyal JS: Intraoperative Complications in Small Incision Lenticule Extraction; In: Small incision lenticule extraction (SMILE): Surgical technique and challenges comprehensive text and video guide; hrsg. v. Titiyal JS, Kaur M: Jaypee, The Health Sciences Publisher. New Delhi 2018a, 88–112
- Kaur M, Titiyal JS: Surgical Technique of Small Incision Lenticule Extraction; In: Small incision lenticule extraction (SMILE): Surgical technique and challenges comprehensive text and video guide; hrsg. v. Titiyal JS, Kaur M: Jaypee, The Health Sciences Publisher. New Delhi 2018b, 46–64
- Kermani O (2017): PRK, LASIK und SMILE: Eine Standortbestimmung zur Laserbehandlung bei Fehlsichtigkeit: Teil 1: Entwicklungsgeschichte, OP-Techniken und Besonderheiten der Verfahren. *OPHTHALMO-CHIRURGIE* 29, 151–157
- Khoueir Z, Haddad NM, Saad A, Chelala E, Warrak E (2013): Traumatic flap dislocation 10 years after LASIK. Case report and literature review. *J Fr Ophtalmol* 36, 82–86
- Kim HJ, Silverman CM (2010): Traumatic dislocation of LASIK flaps 4 and 9 years after surgery. *J Refract Surg* 26, 447–452
- Kim JR, Kim BK, Mun SJ, Chung YT, Kim HS (2015): One-year outcomes of small-incision lenticule extraction (SMILE): mild to moderate myopia vs. high myopia. *BMC Ophthalmol* 15, 59

- Knorz M: Komplikationen der Excimer-Chirurgie; In: Refraktive Chirurgie; hrsg. v. Kohnen T: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2011, 161–182
- Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K (2017): Dry Eye After Small Incision Lenticule Extraction and Femtosecond Laser-Assisted LASIK: Meta-Analysis. *Cornea* 36, 85–91
- Kohnen T (1999): Kriterien zur Evaluierung und Publikation von refraktiv-chirurgischen Eingriffen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 215, 326–328
- Kohnen T, Klaproth OK: Lamelläre Excimerlaserchirurgie (LASIK, Femto-LASIK); In: Refraktive Chirurgie; hrsg. v. Kohnen T: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2011, 137–152
- Kunert KS, Blum M, Duncker GIW, Sietmann R, Heichel J (2011): Surface quality of human corneal lenticules after femtosecond laser surgery for myopia comparing different laser parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249, 1417–1424
- Lang SJ, Heinzelmann S, Maier PC, Auw-Hädrich C, Reinhard T (2014): Epithelinvasion nach traumatischer Flap-Dislokation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 231, 688–689
- Lazaridis A, Messerschmidt-Roth A, Sekundo W, Schulze S (2017): Lentikelimplantation zur Behandlung von Ametropien: Kasuistiken und Literaturübersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234, 77–89
- Lee JK, Chuck RS, Park CY (2015): Femtosecond laser refractive surgery: small-incision lenticule extraction vs. femtosecond laser-assisted LASIK. *Curr Opin Ophthalmol* 26, 260–264
- Li L, Schallhorn JM, Ma J, Cui T, Wang Y (2018a): Energy Setting and Visual Outcomes in SMILE: A Retrospective Cohort Study. *J Refract Surg* 34, 11–16
- Li M, Yang D, Chen Y, Li M, Han T, Zhou X, Ni K (2017): Late-onset diffuse lamellar keratitis 4 years after femtosecond laser-assisted small incision lenticule extraction: a case report. *BMC Ophthalmol* 17, 244
- Li M, Zhao F, Li M, Knorz MC, Zhou X (2018b): Treatment of Corneal Ectasia by Implantation of an Allogenic Corneal Lenticule. *J Refract Surg* 34, 347–350
- Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL (2000): Diffuse lamellar keratitis: diagnosis and management. *J Cataract Refract Surg* 26, 1072–1077
- Liu M, Chen Y, Wang D, Zhou Y, Zhang X, He J, Zhang T, Sun Y, Liu Q (2016a): Clinical Outcomes After SMILE and Femtosecond Laser-Assisted LASIK for Myopia and Myopic Astigmatism: A Prospective Randomized Comparative Study. *Cornea* 35, 210–216
- Liu M, Zhou Y, Wu X, Ye T, Liu Q (2016b): Comparison of 120- and 140- μ m SMILE Cap Thickness Results in Eyes With Thick Corneas. *Cornea* 35, 1308–1314
- Liu T, Zhu X, Chen K, Bai J (2017): Visual outcomes after balanced salt solution infiltration during lenticule separation in small-incision lenticule extraction for myopic astigmatism. *Medicine (Baltimore)* 96, e7409

- Liu Y-C, Jayasinghe L, Ang HP, Lwin NC, Yam GHF, Mehta JS (2015): Effect of Intraoperative Corneal Stromal Pocket Irrigation in Small Incision Lenticule Extraction. *Biomed Res Int* 2015, 928608
- Lohmann CP, Winkler von Mohrenfels C, Huber A: EpiLASIK; In: *Cataract and Refractive Surgery*; hrsg. v. Kohnen T, Koch DD. (Essentials in Ophthalmology): Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2006, 65–82
- Lubatschowski H, Kook D, Mrochen M, Schumacher S, Grabner G, Seiler T, Neuhann T: Technische Prinzipien; In: *Refraktive Chirurgie*; hrsg. v. Kohnen T: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2011, 83–119
- Luo J, Yao P, Li M, Xu G, Zhao J, Tian M, Zhou X (2015): Quantitative analysis of Microdistortions in Bowman's Layer using optical coherence tomography after SMILE among different myopic corrections. *J Refract Surg* 31, 104–109
- Maldonado-Bas A, Onnis R (1998): Results of laser in situ keratomileusis in different degrees of myopia. *Ophthalmology* 105, 606–611
- Mastropasqua L, Nubile M, Salgari N, Mastropasqua R (2018): Femtosecond Laser-Assisted Stromal Lenticule Addition Keratoplasty for the Treatment of Advanced Keratoconus: A Preliminary Study. *J Refract Surg* 34, 36–44
- Messerschmidt-Roth A, Sekundo W, Lazaridis A, Schulze S (2017): Drei Jahre Nachbeobachtung nach refraktiver Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) mit einem 500-kHz-Femtosekundenlaser im „Fast Mode“. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234, 102–108
- Moshirfar M, McCaughey MV, Reinstein DZ, Shah R, Santiago-Caban L, Fenzl CR (2015): Small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 41, 652–665
- Moshirfar M, Murri MS, Shah TJ, Linn SH, Ronquillo Y, Birdsong OC, Hoopes PC (2018): Initial Single-Site Surgical Experience with SMILE: A Comparison of Results to FDA SMILE, and the Earliest and Latest Generation of LASIK. *Ophthalmol Ther*
- Ng ALK, Cheng GPM, Woo VCP, Jhanji V, Chan TCY (2018): Comparing a new hydroexpression technique with conventional forceps method for SMILE lenticule removal. *Br J Ophthalmol* 102, 1122–1126
- Niparugs M, Tananuvat N, Chaidaroon W, Tangmonkongvoragul C, Ausayakhun S (2018): Outcomes of LASIK for Myopia or Myopic Astigmatism Correction with the FS200 Femtosecond Laser and EX500 Excimer Laser Platform. *Open Ophthalmol J* 12, 63–71
- Pieh S: Oberflächenbehandlung; In: *Refraktive Chirurgie*; hrsg. v. Kohnen T: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2011, 120–136
- Ramirez-Miranda A, Ramirez-Luquin T, Navas A, Graue-Hernandez EO (2015): Refractive Lenticule Extraction Complications. *Cornea* 34 Suppl 10, S65-7
- Rathi A, Kaur M, Titiyal JS: Understanding the Machine and Laser Settings; In: *Small incision lenticule extraction (SMILE): Surgical technique and challenges comprehensive text and video guide*; hrsg. v. Titiyal JS, Kaur M: Jaypee, The Health Sciences Publisher. New Delhi 2018, 32–45

- Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Bartoli E (2015): Corneal sensitivity after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 41, 1580–1587
- Reinstein DZ, Carp GI, Archer TJ: *The surgeon's guide to SMILE: Small incision lenticule extraction*; Slack Incorporated, Thorofare, NJ 2018
- Reinstein DZ, Pradhan KR, Carp GI, Archer TJ, Gobbe M, Sekundo W, Khan R, Citron K, Dhungana P (2017): Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) for Hyperopia: Optical Zone Centration. *J Refract Surg* 33, 150–156
- Riau AK, Angunawela RI, Chaurasia SS, Tan DT, Mehta JS (2012): Effect of different femtosecond laser-firing patterns on collagen disruption during refractive lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 38, 1467–1475
- Seiler T, Koller T, Wittwer VV (2017): Grenzen von SMILE (Small Incision Lenticule Extraction). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234, 125–129
- Sekundo W (2018): Hyperopie-Korrektur durch SMILE (Persönliche Kommunikation). Gespräch, Marburg
- Sekundo W, Kunert KS, Blum M (2011): Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *Br J Ophthalmol* 95, 335–339
- Sekundo W, Kunert KS, Russmann C, Gille A, Bissmann W, Stobrawa G, Sticker M, Bischoff M, Blum M (2008): First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results. *J Cataract Refract Surg* 34, 1513–1520
- Sekundo W, Messerschmidt-Roth A, Reinstein DZ, Archer TJ, Blum M (2018): Femtosecond Lenticule Extraction (FLEx) for Spherocylindrical Hyperopia Using New Profiles. *J Refract Surg* 34, 6–10
- Sekundo W, Reinstein DZ, Blum M (2016): Improved lenticule shape for hyperopic femtosecond lenticule extraction (ReLEx FLEx): a pilot study. *Lasers Med Sci* 31, 659–664
- Shah R, Shah S (2011): Effect of scanning patterns on the results of femtosecond laser lenticule extraction refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 37, 1636–1647
- Shah R, Shah S, Sengupta S (2011): Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 37, 127–137
- Shen Z, Shi K, Yu Y, Yu X, Lin Y, Yao K (2016): Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Femtosecond Laser-Assisted In Situ Keratomileusis (FS-LASIK) for Myopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11, e0158176
- Siedlecki J, Luft N, Kook D, Wertheimer C, Mayer WJ, Bechmann M, Wiltfang R, Priglinger SG, Sekundo W, Dirisamer M (2017): Enhancement After Myopic Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) Using Surface Ablation. *J Refract Surg* 33, 513–518
- Siedlecki J, Luft N, Mayer WJ, Siedlecki M, Kook D, Meyer B, Bechmann M, Wiltfang R, Priglinger SG, Dirisamer M (2018): CIRCLE Enhancement After Myopic SMILE. *J Refract Surg* 34, 304–309

- Stuart A, Reinstein DZ, Vida RS, Archer TJ, Carp G (2018): Atypical presentation of diffuse lamellar keratitis after small-incision lenticule extraction: Sterile multifocal inflammatory keratitis. *J Cataract Refract Surg* 44, 774–779
- Ting DSJ, Danjoux J-P (2018): Late-onset traumatic dislocation of laser in situ keratomileusis corneal flaps: a case series with many clinical lessons. *Int Ophthalmol*
- Titiyal JS, Kaur M, Rath A, Falera R, Chaniyara M, Sharma N (2017): Learning Curve of Small Incision Lenticule Extraction: Challenges and Complications. *Cornea* 36, 1377–1382
- Torky MA, Alzafiri YA (2017): Visual and refractive outcomes of small-incision lenticule extraction in mild, moderate, and high myopia: Six-month results. *J Cataract Refract Surg* 43, 459–465
- Torun Acar B, Acar S (2017): Effect of Cap-Lenticule Diameter Difference on the Visual Outcome and Higher-Order Aberrations in SMILE: 0.4 mm versus 1.0 mm. *J Ophthalmol* 2017, 8259546
- Ursea R, Feng MT (2010): Traumatic flap striae 6 years after LASIK: case report and literature review. *J Refract Surg* 26, 899–905
- Vestergaard A, Ivarsen AR, Asp S, Hjortdal JØ (2012): Small-incision lenticule extraction for moderate to high myopia: Predictability, safety, and patient satisfaction. *J Cataract Refract Surg* 38, 2003–2010
- Vetter JM, Faust M, Gericke A, Pfeiffer N, Weingärtner WE, Sekundo W (2012): Intraocular pressure measurements during flap preparation using 2 femtosecond lasers and 1 microkeratome in human donor eyes. *J Cataract Refract Surg* 38, 2011–2018
- Wang Y, Ma J, Zhang J, Dou R, Zhang H, Li L, Zhao W, Wei P (2017): Incidence and management of intraoperative complications during small-incision lenticule extraction in 3004 cases. *J Cataract Refract Surg* 43, 796–802
- Wang Y, Wu Z, Tang X, Zhang J, Dou R, Geng W, Jin Y, Zuo T (2014): Two millimeter micro incision lenticule extraction surgery with minimal invasion: a preliminary clinical report. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 50, 671–680
- Waring GO, Reinstein DZ, Dupps WJ, Kohnen T, Mamalis N, Rosen ES, Koch DD, Obstbaum SA, Stulting RD (2011): Standardized graphs and terms for refractive surgery results. *J Refract Surg* 27, 7–9
- Wen D, McAlinden C, Flitcroft I, Tu R, Wang Q, Alió J, Marshall J, Huang Y, Song B, Hu L et al. (2017): Postoperative Efficacy, Predictability, Safety, and Visual Quality of Laser Corneal Refractive Surgery: A Network Meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 178, 65–78
- Weng S, Liu M, Yang X, Liu F, Zhou Y, Lin H, Liu Q (2018a): Evaluation of Human Corneal Lenticule Quality After SMILE With Different Cap Thicknesses Using Scanning Electron Microscopy. *Cornea* 37, 59–65
- Weng S, Yang X, Liu F, Lin H, Liu M, Liu Q (2018b): Development of a liquid dissection technique for small-incision lenticule extraction: Clinical results and ultrastructural evaluation. *J Cataract Refract Surg* 44, 1080–1089

- Wu F, Jin X, Xu Y, Yang Y (2015): Treatment of corneal perforation with lenticules from small incision lenticule extraction surgery: a preliminary study of 6 patients. *Cornea* 34, 658–663
- Xia L-K, Ma J, Liu H-N, Shi C, Huang Q (2018): Three-year results of small incision lenticule extraction and wavefront-guided femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis for correction of high myopia and myopic astigmatism. *Int J Ophthalmol* 11, 470–477
- Xu Y-S, Xie W-J, Yao Y-F (2017): Satisfactory clinical outcome following delayed repositioning of a traumatic post-LASIK flap with dislocation and shrinkage managed by irrigation, stretching, and debridement. *J Zhejiang Univ Sci B* 18, 539–543
- Xue C, Xia Y, Chen Y, Yang L, Huang Z (2015): Treatment of large corneal perforations with acellular multilayer of corneal stromal lenticules harvested from femtosecond laser lenticule extraction. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 51, 655–659
- Yan H, Gong L-Y, Huang W, Peng Y-L (2017): Clinical outcomes of small incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted LASIK for myopia: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 10, 1436–1445
- Yuen LH, Chan WK, Koh J, Mehta JS, Tan DT (2010): A 10-year prospective audit of LASIK outcomes for myopia in 37,932 eyes at a single institution in Asia. *Ophthalmology* 117, 1236-1244.e1
- Zhang Y, Shen Q, Jia Y, Zhou D, Zhou J (2016): Clinical Outcomes of SMILE and FS-LASIK Used to Treat Myopia: A Meta-analysis. *J Refract Surg* 32, 256–265
- Zhao J, He L, Yao P, Shen Y, Zhou Z, Miao H, Wang X, Zhou X (2015): Diffuse lamellar keratitis after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 41, 400–407

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Schematische Darstellung aktueller Verfahren in der refraktiven Hornhautchirurgie (aus: eigene Abbildung)	3
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der Schnitte einer SMILE-OP (aus: eigene Abbildung)	7
Abbildung 3:	Muster Laser-Applikation (aus: eigene Abbildung)	9
Abbildung 4:	Verteilung Daten UDVA LogMAR 1 Tag postoperativ (aus: eigene Abbildung)	27
Abbildung 5:	Verteilung Daten UDVA LogMAR 1 Woche postoperativ (aus: eigene Abbildung)	27
Abbildung 6:	Verteilung Daten UDVA LogMAR 3 Monate postoperativ (aus: eigene Abbildung)	28
Abbildung 7:	Verteilung Daten CDVA LogMAR 3 Monate postoperativ (aus: eigene Abbildung)	28
Abbildung 8:	Entwicklung des UDVA während des Follow-up Zeitraums (aus: eigene Abbildung)	29
Abbildung 9:	Kumulativer dezimaler Visus der Gruppe gespült: CDVA präoperativ und UDVA 3 Monate postoperativ (224 Augen) (aus: eigene Abbildung)	32
Abbildung 10:	Kumulativer dezimaler Visus der Gruppe ungespült: CDVA präoperativ und UDVA 3 Monate postoperativ (224 Augen) (aus: eigene Abbildung)	33
Abbildung 11:	Kumulativer dezimaler Visus für das Gesamtkollektiv (470 Augen) (aus: eigene Abbildung)	33
Abbildung 12:	Änderung des CDVA präoperativ zu 3 Monate postoperativ für das Gesamtkollektiv (284 Augen) (aus: eigene Abbildung)	34
Abbildung 13:	Änderung des CDVA präoperativ zu 3 Monate postoperativ für die Gruppen gespült und ungespült (142 Augen je Gruppe) (aus: eigene Abbildung)	35

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht aktueller Verfahren in der refraktiven Hornhautchirurgie (zusammengestellt aus: Pieh 2011: 127–129; Kohnen und Klaproth 2011: 140–146; Lubatschowski et al. 2011: 95–96).....	2
Tabelle 2:	Visuswerte in dezimaler und logarithmischer Notation (zusammengestellt aus: Holladay 1997)	5
Tabelle 3:	Bewertungskriterien Refraktivchirurgie (zusammengestellt aus: Waring et al. 2011)	6
Tabelle 4:	Haupt-Parameter SMILE-OP (zusammengestellt aus: Rathi et al. 2018: 40, 42; Kaur und Titiyal 2018b: 55)	9
Tabelle 5:	Übersicht Patientenzahlen (Erläuterung zu den Spalten „Nachverfolgt“ und „In Auswertung eingeschlossen“ erfolgt in Kapitel 3.3.2.1 und 4)	19
Tabelle 6:	Übersicht präoperative Parameter (Mittelwert \pm Standardabweichung) (^a gepaarter t-Test).....	26
Tabelle 7:	Postoperativer UDVA und CDVA (^a Patientenzahl, ^b gepaarter t-test).....	29
Tabelle 8:	Konfidenzintervalle postoperativer UDVA und CDVA (^a Patientenzahl, ^b gepaarter t-test)	30
Tabelle 9:	Standardabweichungen σ (LogMAR) mit nachweisbarem ($\sigma * 0,18$) und realem (siehe Tabelle 7) Unterschied (^a Patientenzahl, ^b gepaarter t-Test, ^c auf Grund der deutlich geringeren Patientenzahl bei diesem Vergleich höher als angegeben)	30
Tabelle 10:	UDVA 1 Tag postoperativ für Subgruppen unterteilt nach SE (^a Patientenzahl, ^b gepaarter t-Test).....	31
Tabelle 11:	UDVA 1 Woche postoperativ für Subgruppen unterteilt nach SE (^a Patientenzahl, ^b gepaarter t-Test).....	31
Tabelle 12:	UDVA 3 Monate postoperativ für Subgruppen unterteilt nach SE (^a Patientenzahl, ^b gepaarter t-Test).....	31
Tabelle 13:	Relation zwischen Refraktion und postoperativem Visus (LogMAR) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (^a lineare Regressionsanalyse).....	32
Tabelle 14:	Änderung des CDVA präoperativ zu 3 Monate postoperativ für beide Gruppen (je 142 Augen) und das Gesamtkollektiv (284 Augen)	34
Tabelle 15:	Übersicht Anzahl postoperative Komplikationen (Prozentangaben auf Basis der in Tabelle 7 aufgeführten Gesamtzahlen für die Nachuntersuchungstermine).....	36

Tabelle 16:	Übersicht präoperative Refraktionswerte als Durchschnitt mit Standardabweichung der angeführten Vergleichsstudien (^a Standardabweichung nicht angegeben; ^b Werte nicht angegeben; ^c Durchschnittswert von zwei Subgruppen unterschiedlicher Größe).....	43
-------------	--	----

11 Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis

Abkürzung/ Akronym	Bedeutung
CDVA	Corrected Distance Visual Acuity
cyl	Zylinder
DLK	Diffuse lamelläre Keratitis: postoperative Komplikation
IOP	Intraocular pressure, Augeninnendruck
LASIK	Laser in situ Keratomileusis
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
OBL	Opaque Bubble Layer: intraoperative Komplikation
PRK	Photorefraktive Keratektomie
SE	Sphärisches Äquivalent / spherical equivalent
SMILE	Small incision lenticule extraction
sph	Sphäre
UDVA	Uncorrected Distance Visual Acuity

Einheit	Bedeutung
'	Bogenminute: 60 Bogenminuten entsprechen einem Grad
°	Grad
μm (10^{-6} m)	Mikrometer
dpt (1 / m)	Dioptrie: Maß für die Brennweite einer Linse
fs (10^{-15} s)	Femtosekunde
ns (10^{-9} s)	Nanosekunde

12 Anhang

Anhang 1: Studienbogen

Studienbogen
SMILE: Intraoperatives Spülen vs. nicht Spülen
 Patientendaten:

Studien-ID:					
	Kürzel Klinik	Studiennummer			

Eignungsprüfung

Einschlusskriterien: bitte "JA" oder "NEIN" ankreuzen:

Wenn eine der Fragen mit "NEIN" beantwortet wird, ist der Patient von der Studie auszuschließen.

	JA	NEIN
Ist der Patient ≥ 18 Jahre alt?		
Hat der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben?		
Ist die Kontaktlinsenkorrektur vor der Voruntersuchung eingehalten?		
Ist die Hornhautdicke $> 480\mu\text{m}$ und die kalkulierte Reststromadicke $> 250\mu\text{m}$?		
Sind die geplanten Lentikel- und Cap-drurchmesser an beiden Augen gleich groß?		
Liegt die Cap-Dicke im Bereich 120-130 μm ?		
Liegt bei dem Patienten eine der folgenden Fehlsichtigkeiten vor?		
a) subj. Myopie zw. 1 und 12 D natürlichen Ursprungs bei Messung in der Hornhautebene?		
b) subjektiver Astigmatismus von bis zu 5 D natürlichen Ursprungs?		
c) Sphärozyylinderkombinationen im Bereich von a) und b)?		
Differenz zwischen den beiden Achsen am rechten und linken Auge mit dem höchsten Korrekturbedarf liegt bei maximal zwei Dioptrien?		
Hat der Patient einen CDVA 0,8 oder besser in beiden Augen?		
Hat der Patient eine normale Hornhauttopographie?		
Hat der Patient keine vorausgegangene refraktive Chirurgie?		

Ausschlusskriterien: bitte mit "JA" oder "NEIN" ankreuzen:

Wenn eine der Fragen mit "JA" beantwortet wird, ist der Patient von der Studie auszuschließen.

Ist der Patient nicht in der Lage zu Verstehen oder kann er kein Einverständnis geben?		
Hat der Patient bekannte Allergien auf verwendete Medikationen?		
Ist der Patient immunsupprimiert?		
Wird der Patient mit Medikamenten welche die Wundheilung beeinflussen behandelt?		
Hat der Patient Diabetes mellitus oder eine Bindegewebsschwäche?		
Nur bei Patientinnen: Ist die Patientin schwanger, stillt sie oder ist eine Schwangerschaft während der Studie geplant?		
Hat der Patient eine instabile Refraktion?		
Hat der Patient eine vorhanden, wiederkehrende oder akute Erkrankung oder Abnormität des zu behandelnden Auges inkl. der Hornhauterkrankungen mit einer kornealen Verdünnung?		
Liegt eine der folgenden Erkrankungen oder Befunde bei dem Patienten vor:		
Katarakt, Glaukom, IOP > 21 mmHg, exsudative Makuladegeneration, Infektionen oder Entzündung des Auges, korneales Implantat, Läsionen oder Vernarbungen der Kornea, Herpeserkrankungen der Kornea, trockene Augen?		
Nimmt der Patient gleichzeitig an anderen ophthalmologischen Studien teil?		

Studienbogen
SMILE: Intraoperatives Spülen vs. nicht Spülen

Patientendaten:

Studien-ID:					
	Kürzel Klinik	Studiennummer			

Voruntersuchung

Datum:

Geburtsjahr:

Messwert	OD			OS		
Subjektive Refraktion	Sph	Cyl	A°	Sph	Cyl	A°
UDVA						
CDVA						
Sonstiges Auffälligkeiten bei der Voruntersuchung?						

Operationstag

Datum:

	OD	OS
Welches Auge wird gespült?		

	Ja	Nein
Wurden beide Augen am gleichen Tag operiert?		

	OD		OS	
	Nein	Ja (Welche?)	Nein	Ja (Welche?)
Komplikationen während der OP				

	Ja (Welches?)	Nein
Wurde bei einem Auge eine leichte Myopie angestrebt?		

Studienbogen
SMILE: Intraoperatives Spülen vs. nicht Spülen
 Patientendaten:

Studien-ID:					
	Kürzel Klinik	Studiennummer			
POST-OP Untersuchung					

1d post OP

Messwert	OD		OS	
Datum				
UDVA (Monovision-Ausgleich bei leichter Myopie!)				
	Nein	Ja (Welche?)	Nein	Ja (Welche?)
Unerwünschte Nebenwirkungen/sonstige Auffälligkeiten				

4-10d post OP

Messwert	OD		OS	
Datum				
UDVA (Monovision-Ausgleich bei leichter Myopie!)				
	Nein	Ja (Welche?)	Nein	Ja (Welche?)
Unerwünschte Nebenwirkungen/sonstige Auffälligkeiten				

8-15w post OP

Messwert	OD		OS	
Datum				
UDVA (Monovision-Ausgleich bei leichter Myopie!)				
CDVA				
	Nein	Ja (Welche?)	Nein	Ja (Welche?)
Unerwünschte Nebenwirkungen/sonstige Auffälligkeiten				

Anhang 2: Exkurs

Die folgenden Seiten beinhalten eine Darstellung der Grundlagen des dioptrischen Apparates, der Refraktionsanomalien, der in der refraktiven Chirurgie genutzten Lasertechniken sowie der Geschichte der refraktiven Chirurgie. Dieser Exkurs vermittelt einerseits Grundlagen für Personen, die wenig Kontakt zur Ophthalmologie haben, geht jedoch auch etwas tiefer auf die physikalischen Grundlagen ein und gibt einen Überblick über die Anfänge und die Entwicklung der refraktiven Chirurgie. Letztgenannte Abschnitte richten sich an interessierte Personen und sind für das Verständnis der in dieser Dissertation behandelten Fragestellung nicht notwendig.

Exkurs

Inhaltsverzeichnis

1	Der dioptrische Apparat	67
1.1	Anatomischer Aufbau des Auges und des dioptrischen Apparates	67
1.2	Physikalische Grundlagen	68
1.3	Brechkraft und Funktion des dioptrischen Apparates.....	71
2	Refraktionsanomalien	75
3	Grundprinzipien der „light amplification by stimulated emission of radiation“	77
3.1	Excimer-Laser.....	79
3.2	Femtosekunden-Laser	79
4	Prinzip und Geschichte der refraktiven Hornhautchirurgie	81
5	Literaturverzeichnis.....	84
6	Abbildungsverzeichnis.....	87
7	Tabellenverzeichnis.....	87
8	Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis.....	88

1 Der dioptrische Apparat

Zunächst werden die anatomischen sowie funktionellen Eigenschaften des dioptrischen Apparates mit den dazugehörigen physikalischen Grundlagen dargelegt.

1.1 Anatomischer Aufbau des Auges und des dioptrischen Apparates

Der schematische Aufbau des Augapfels ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Augapfel eines Erwachsenen ist nahezu kugelförmig und hat einen Durchmesser von ca. 24 mm. Neben der mehrschichten Wand bestehend aus Lederhaut (Sklera), Hornhaut (Kornea), Aderhaut (Choroidea) und Netzhaut (Retina) beinhaltet der Augapfel Iris, Ziliarkörper, Linse und Glaskörper (Grehn 2012: 4).

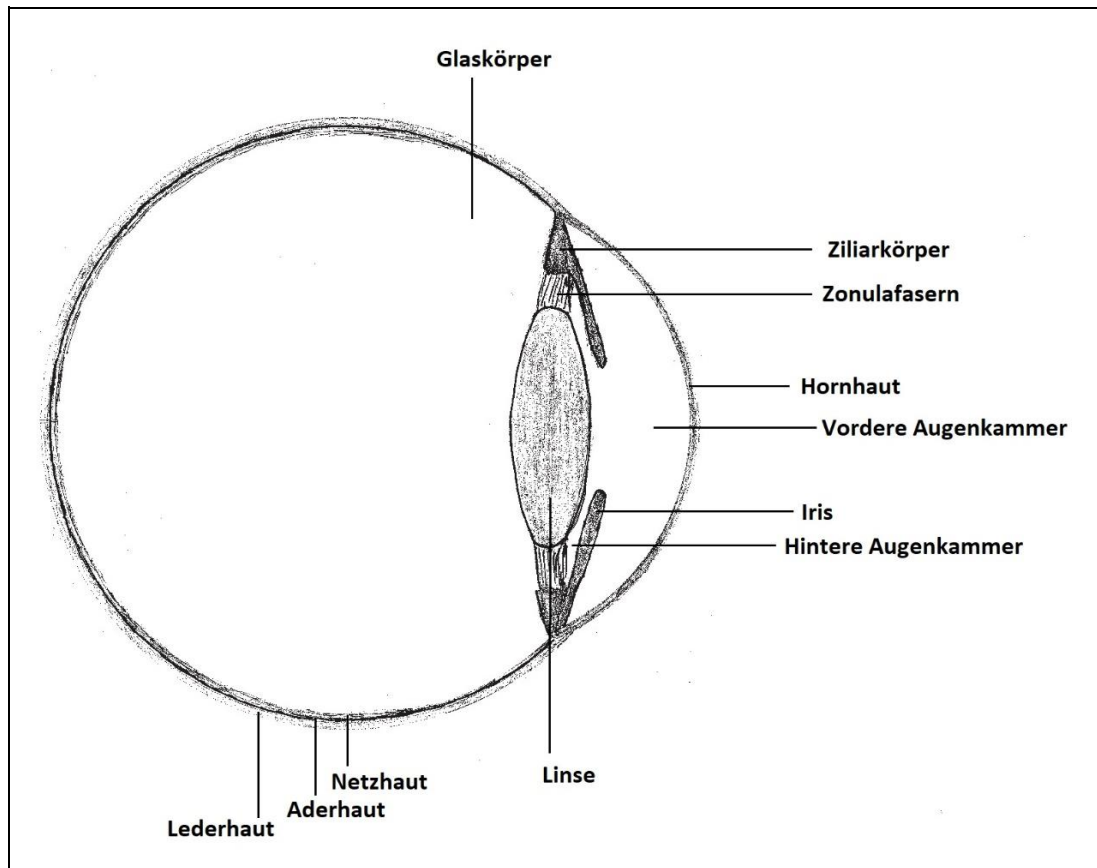


Abbildung 1: Schema Augapfel (aus: eigene Abbildung)

Als dioptrischer Apparat werden die Strukturen des Auges zusammengefasst, die zur Lichtbrechung beitragen. Hierzu gehören Kornea, Linse, Kammerwasser und Glaskörper (Frings und Müller 2012: 625), im weiteren Sinne auch die Choroidea, die als Blende fungiert (Grehn 2012: 4). Die Kornea ist in die Sklera eingelassen, weist eine stärkere Krümmung auf als diese und ist in Ihrer Form stabil, weshalb sie kontinuierlich dieselbe Brechkraft aufweist. Von außen nach innen besteht sie aus folgenden Schichten: Epithel, Bowman-Lamelle,

Stroma, Descemet-Membran und Endothel (Grehn 2012: 5). Die Linse ist über die Zonulafasern (Fibrae zonulares) am Ziliarkörper befestigt, der den Musculus ciliaris enthält. Die Kontraktion des Muskels in Verbindung mit der Elastizität der Linse variiert die Brechkraft dieser (Grehn 2012: 4–7). Einfallende Lichtstrahlen werden zunächst an der Hornhaut und schließlich an der Linse gebrochen. Die eigentliche Wahrnehmung der Lichtreize und deren Umsetzung in neuronale Reize findet in der Netzhaut statt.

1.2 Physikalische Grundlagen

Für die Lichtbrechung an einer Linse bzw. Systemen aus mehreren Linsen sind neben den Eigenschaften der Linsen der Brechungsindex des Umgebungsmaterials sowie der Abstand der Linsen voneinander entscheidend. Zu den Linseneigenschaften zählen: die Krümmungsradien, der Brechungsindex des Linsenmaterials und die Dicke der Linse. Der Brechungsindex n ist das Maß für die Verlangsamung einer Lichtwelle im jeweiligen optischen Medium (Gerhard 2016: 29) und nimmt wesentlichen Einfluss auf die Brechkraft D [dpt], das Maß für die Stärke der Lichtbrechung an einer Linse.

Zusammen mit dem Brechungsindex n des Umgebungsmediums lässt sich aus der Brechkraft D ermitteln, in welchem Abstand parallel auf die Linse einfallende Strahlen gebündelt werden. Dieser Punkt wird als Brennpunkt F bezeichnet (Gerhard 2016: 90). Dabei gilt folgender Zusammenhang:

$$D = \frac{n}{f} = \frac{n'}{f'} \quad (1)$$

Die Brennweite f [m] (siehe Abbildung 2) entspricht der Entfernung des Brennpunktes von der Hauptebene, die näher am Brennpunkt liegt. Es gilt: je höher die Brechkraft D einer Linse ist, desto kleiner ist ihre Brennweite f (Frings und Müller 2012: 627). Der Ort der Lichtbrechung an Linsen wird mittels zweier Hauptebenen beschrieben, an denen rechnerisch die Lichtbrechung erfolgt (bei dünnen Linsen können beide Hauptebenen zu einer zusammengefasst werden). Weiterhin wird die Seite, von der die Lichtstrahlen kommen, als objekt- oder gegenstandsseitig bezeichnet; die Seite, zu der die Strahlen laufen, nachdem sie gebrochen worden sind, als bildseitig. Bei unterschiedlichen umgebenden Medien objektseitig (n) und bildseitig (n') ergeben sich auf Grund der unterschiedlichen Brechungsindizes auch abweichende Brennweiten f und f' (Landolt 1920: 15–16) (siehe (1)). Positive Brennweiten bedeuten, dass parallele Lichtstrahlen auf der von der Lichtquelle abgewandten Seite gebündelt werden, wie es bei Konvexlinsen der Fall ist; negative

Brennweiten finden sich bei Konkavlinen, deren Brennpunkt sich auf der der Lichtquelle zugewandten Seite befindet (Frings und Müller 2012: 627).

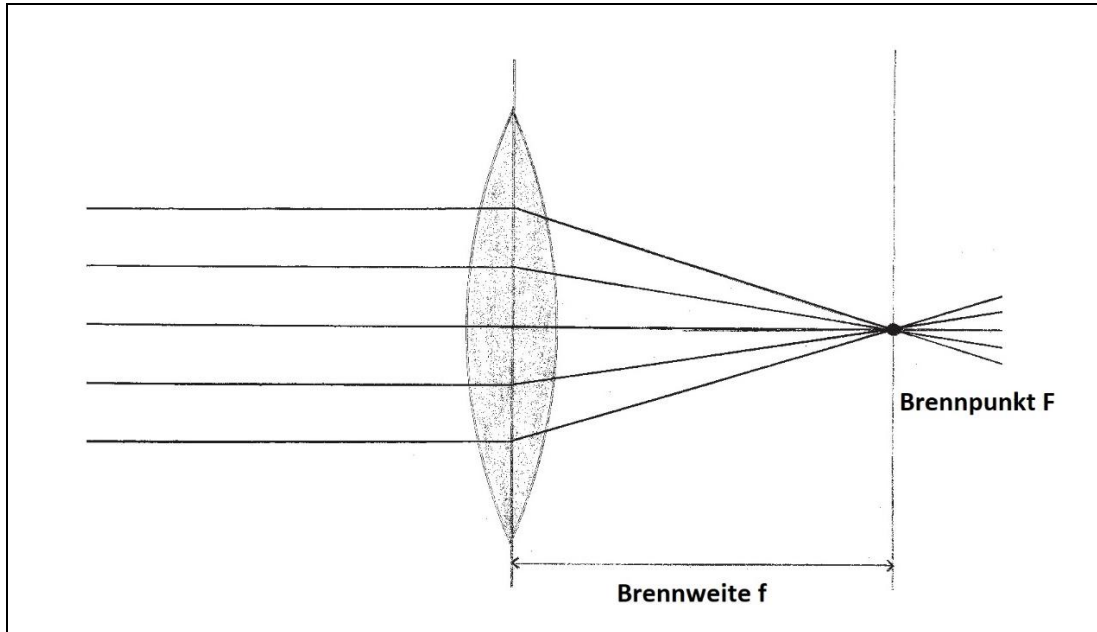


Abbildung 2: Lichtbrechung an einer dünnen Konkavlinse (aus: eigene Abbildung)

Wenn man die Eigenschaften einer Linse sowie den Brechungsindex der umgebenden Medien kennt, kann man die Brechkraft D und daraus die Brennweiten berechnen. Es gilt die Gullstrand-Formel (Grüsser und Grüsser-Cornehls 1976: 100):

$$D = D_1 + D_2 - D_1 \cdot D_2 \cdot \frac{d}{n} \quad (2)$$

Dabei steht D_1 für die Brechkraft der Vorderseite und D_2 für die Brechkraft der Rückseite der Linse, d [m] für die Mittendicke der Linse (siehe Abbildung 3) und n für den Brechungsindex des Mediums zwischen den beiden Grenzflächen, de Facto damit für den Brechungsindex des Linsenmaterials. Die Berechnung von D_1 und D_2 erfolgt anhand folgender Formeln (Ludwig 2008: 13):

$$D_1 = \frac{n_{H1} - n_{V1}}{R_1} \quad (3)$$

$$D_2 = \frac{n_{H2} - n_{V2}}{R_2} \quad (4)$$

Die Brechungsindizes n_H und n_V stehen jeweils für den Brechungsindex des Mediums vor bzw. hinter der Brechungsfläche. Die Radien R_1 [m] und R_2 [m] entsprechen den Radien der Linsenvorder- und der Linsenrückfläche (siehe Abbildung 3). Dabei ist der Radius positiv, wenn der Krümmungsmittelpunkt auf der der Lichtquelle abgewandten Seite liegt;

dementsprechend ist er negativ, wenn der Krümmungsmittelpunkt auf der der Lichtquelle zugewandten Seite liegt.

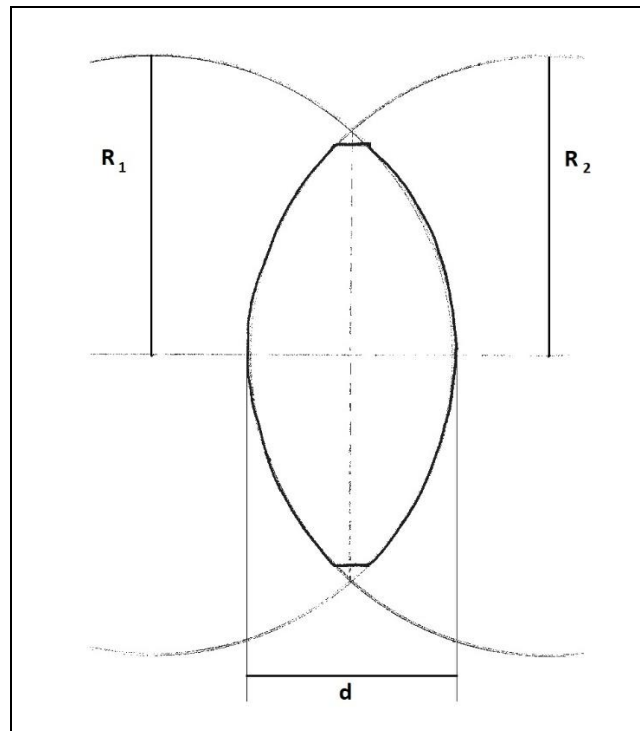


Abbildung 3: Parameter einer Bikonvexlinse (aus: eigene Abbildung)

Sind die Brechkraft D , die Brechungsindizes der Umgebung und damit die Brennweiten f_b und f_g bekannt, lässt sich mit dem Abstand eines Gegenstandes von der objektseitigen Hauptebene (Gegenstandsweite g) mittels allgemeiner Abbildungsgleichung (Groethuysen 1929: 114) berechnen, in welchem Abstand von der bildseitigen Hauptebene (Bildweite b) das Bild entsteht:

$$\frac{f_g}{g} + \frac{f_b}{b} = 1 \quad (5)$$

Nach Multiplikation mit D , Einsetzen von (1) und Umformung ergibt sich:

$$\frac{n_b}{f_b} = \frac{n_b}{b} + \frac{n_g}{g} \quad (6)$$

Bei Gegenständen in sehr großer Entfernung geht n_g/g gegen Null und damit ist $f_b = b$. Diese Konstellation entspricht am Auge dem Blick in die Ferne. Bei näheren Gegenständen nimmt die Summe der rechten Seite der Gleichung zu, daher muss die Brennweite f_b kleiner und damit die die Brechkraft D größer werden (siehe Kapitel 1.3).

1.3 Brechkraft und Funktion des dioptrischen Apparates

Anhand der Formeln (2), (3) und (4) und der Werte in Tabelle 1 lässt sich die Brechkraft der einzelnen Bestandteile und daraus die des gesamten dioptrischen Apparates berechnen. Für die Berechnungen wird davon ausgegangen, dass es sich bei Hornhaut und Augenlinse um sphärische Linsen handelt. Abbildung 1 hilft die Variablen der Formeln (3) und (4) den Werten der Tabelle 1 zuzuordnen. Beispielhaft ist nachfolgend die Berechnung der Brechkraft der Vorderseite der Hornhaut $D_{1_{HH}}$ durchgeführt: das Medium vor der vorderen Brechungsfläche ist Luft ($n_{V1} = 1,00$), das dahinter die Hornhaut ($n_{H1} = 1,37$). R_1 entspricht dem Krümmungsradius der Vorderfläche der Hornhaut von 0,00772 m. Eingesetzt in (3) ergibt sich:

$$D_{1_{HH}} = \frac{n_{H1} - n_{V1}}{R_1} = \frac{1,37 - 1}{0,00772 \text{ m}} = 47,93 \text{ dpt} \quad (7)$$

Parameter	Wert
Krümmungsradius (mm)	
• Vorderfläche der Hornhaut	7,7
• Rückfläche der Hornhaut	6,8
• Vorderfläche der Linse (Musculus ciliaris entspannt)	10,0
• Rückfläche der Linse (Musculus ciliaris entspannt)	-6,0
• Vorderfläche der Linse (Musculus ciliaris kontrahiert)	6,0
• Rückfläche der Linse (Musculus ciliaris kontrahiert)	-5,0
Dicke (mm)	
• Hornhaut	0,55
• Linse	4,00
Brechungsindex	
• Hornhaut	1,376
• Kammerwasser	1,336
• Linse	1,406
• Glaskörper	1,336
• Luft	1,000

Tabelle 1: Durchschnittliche Parameter des dioptrischen Apparates eines erwachsenen Menschen (zusammengestellt aus: Bille et al. 2005: 4 und Grüsser und Grüsser-Cornehls 1976: 100)

Tabelle 2 zeigt die Übersicht der Parameter-Zuordnung und die Ergebnisse der Brechkraftberechnungen für die Bestandteile des dioptrischen Apparates. Die Gesamtbrechkräfte von Hornhaut und Augenlinse sowie die des gesamten dioptrischen Apparates D_{DA} werden wieder mit der Gullstrand-Formel (2) berechnet.

Parameter	Hornhaut		Augenlinse (Fernakkommodation)	
	Vorderfläche	Hinterfläche	Vorderfläche	Hinterfläche
Radius [m]	0,0077	0,0068	0,0100	-0,0060
Medium vor der Grenzfläche	Luft	Hornhaut	Kammerwasser	Augenlinse
Brechungsindex vor der Grenzfläche	1,00	1,376	1,336	1,406
Medium hinter der Grenzfläche	Hornhaut	Kammerwasser	Augenlinse	Glaskörper
Brechungsindex hinter der Grenzfläche	1,376	1,336	1,406	1,336
Brechkraft [dpt]	48,83	-5,88	7,00	11,67
Mittendicke der Linse [m]	0,00055		0,00400	
Brechkraft gesamt [dpt]	$D_{HH} = 43,06$		$D_L = 18,43$	

Tabelle 2: Brechkräfte der Bestandteile des dioptrischen Apparates

Bei der Berechnung der Brechkräfte von Hornhaut und Augenlinse war die Mittendicke d vorgegeben. Bei der Addition der Brechkräfte von Hornhaut und Augenlinse müssten für die exakte Bestimmung von d zunächst jeweils die Lage der beiden Hauptebenen und daraus der Abstand zwischen der bildseitigen Ebene der Hornhaut und der objektseitigen Ebene der Augenlinse bestimmt werden. In dieser Arbeit soll auf die Berechnung der Hauptebenen nicht näher eingegangen werden, näherungsweise kann mit $d = 0,005$ m (Grüsser und Grüsser-Cornehls 1976: 101) gearbeitet werden. Der Brechungsindex n entspricht dem des Kammerwassers:

$$D_{DA} = D_{HH} + D_L - D_{HH} \cdot D_L \cdot \frac{d}{n} = 43,06 \text{ dpt} + 18,43 \text{ dpt} - 43,06 \text{ dpt} \cdot 18,43 \text{ dpt} \cdot \frac{0,005 \text{ m}}{1,336} = 58,58 \text{ dpt} \quad (8)$$

Die bildseitige Brennweite f_{DA} für D_{DA} lässt sich mittels Brechungsindex des Glaskörpers als Medium hinter dem Linsensystem aus Hornhaut und Augenlinse berechnen (1):

$$f_{DA} = \frac{n}{D_{DA}} = \frac{1,336}{58,58 \text{ dpt}} = 0,0227\text{m} = 22,7\text{mm} \quad (9)$$

Die Addition von f_{DA} zum Abstand zwischen der bildseitigen Hauptebene der Gesamtbrechung und Hornhautscheitel (1,6 mm) (Grüsser und Grüsser-Cornehls 1976: 102) ergibt 24,3 mm. Dieser Wert entspricht dem in Kapitel 1.1 bereits erwähnten Durchmesser des Augapfels von ca. 24 mm, sodass parallel einfallende Lichtstrahlen auf der Fovea centralis gebündelt werden und ein scharfes Bild entsteht. Falls die Gegenstandsweite abnimmt, fallen die Strahlen nicht mehr parallel ein; um trotzdem ein scharfes Bild zu bekommen, muss die Brennweite weiterhin 22,7 mm betragen, d. h. die Brechkraft D_{DA} muss steigen. Die Einstellung der Brechkraft auf Gegenstände in der Ferne wird als Fernakkommodation, die auf Gegenstände in der Nähe als Nahakkommodation bezeichnet. Die Brechkraft der Hornhaut D_{HH} ist physiologisch nicht veränderbar, die der Linse in einem gewissen Rahmen über den Musculus ciliaris. Via Kontraktion des ringförmigen Muskels erschlaffen die Zonulafasern (siehe Abbildung 1), sodass die Linsenkrümmung auf Grund der Eigenelastizität der Linse zunimmt – es kommt zur Nahakkommodation. Bei erneuter Bestimmung der Brechkraft des dioptrischen Apparates D_{DA} bei maximaler Nahakkommodation (für Werte der Linsenradien bei Kontraktion siehe Tabelle 1) beträgt diese 64,2 dpt. Eingesetzt in Gleichung (6) ergibt sich für die Gegenstandsweite g ein Wert von 17,85 cm. Dies bedeutet, dass das Auge Gegenstände mit einer Entfernung von mindestens 17,85 cm zum Auge scharf auf der Netzhaut abbilden kann. Mittels Subtraktion der Brechkräfte des dioptrischen Apparates bei Nah- und Fernakkommodation, D_N und D_F , voneinander erhält man die Akkommodationsbreite A [dpt] ($64,2 \text{ dpt} - 58,6 \text{ dpt} = 5,6 \text{ dpt}$). Falls die Entfernungen zum Nah- und Fernpunkt (g_n und g_f) bekannt sind, kann mittels folgender Formel, die sich nach Einsetzen von (1) in (6) und anschließender Umformung ergibt, auch direkt, ohne Ermittlung der Brechkräfte, die Akkommodationsbreite A bestimmt werden:

$$A = D_N - D_F = n_g \cdot \left(\frac{1}{g_n} - \frac{1}{g_f} \right) \quad (10)$$

Der Brechungsindex n_g entspricht dem Medium, das den Gegenstand umgibt – beim menschlichen Auge in der Regel Luft mit $n = 1$, sodass n als Multiplikator in (10) vernachlässigt werden kann und die Akkommodationsbreite A dem Teil innerhalb der Klammern entspricht.

Beim menschlichen Auge nimmt mit zunehmenden Alter die Elastizität der Linse und damit die Akkommodationsfähigkeit des Auges ab, bis es zum vollständigen Verlust der Akkommodationsfähigkeit kommt. Für die zuvor ermittelte Akkommodationsbreite ergibt

sich aus Tabelle 3, dass die für die Linse verwendeten Werte denen eines 30- bis 40-jährigen Menschen entsprechen.

Alter [Jahre]	Akkommodationsbreite [dpt]	Nahpunkt bei Emmetropie [cm]
10	15	7
20	10	10
30	7	14
40	4,5	22
50	2,5	40
60	1	100
70	0	∞

Tabelle 3: Altersabhängige Veränderung der Akkommodationsbreite und des Nahpunktes bei Emmetropie (Normalsichtigkeit) (aus: Sachsenweger 2003: 335)

2 Refraktionsanomalien

Falls das Verhältnis zwischen Brechkraft des dioptrischen Apparates und der Länge des Bulbus richtig aufeinander abgestimmt ist, ist eine Auge normalsichtig bzw. emmetrop und die entstehende Abbildung von Gegenständen in der Ferne auf der Netzhaut bei entspannten Ziliarmuskel sind scharf; ist die Abstimmung hingegen fehlerhaft, ist ein Auge fehlsichtig bzw. ametrop und die Abbildung ist unscharf. Meist ist der Bulbus im Verhältnis zur Brechkraft zu kurz oder zu lang; eine veränderte Brechkraft bei normaler Bulbuslänge ist deutlich seltener (Sachsenweger 2003: 338). Für die Fernakkommodation gilt: ist der Bulbus zu kurz oder die Brechkraft zu hoch, liegt der Brennpunkt vor der Netzhaut – das Auge ist myop (kurzsichtig); bei zu langem Bulbus oder zu niedriger Brechkraft liegt der Brennpunkt hinter der Netzhaut – das Auge ist hyperop (weitsichtig). Abbildung 4 zeigt schematisch die Strahlenverläufe für Myopie und Hyperopie und ihre Korrekturen.

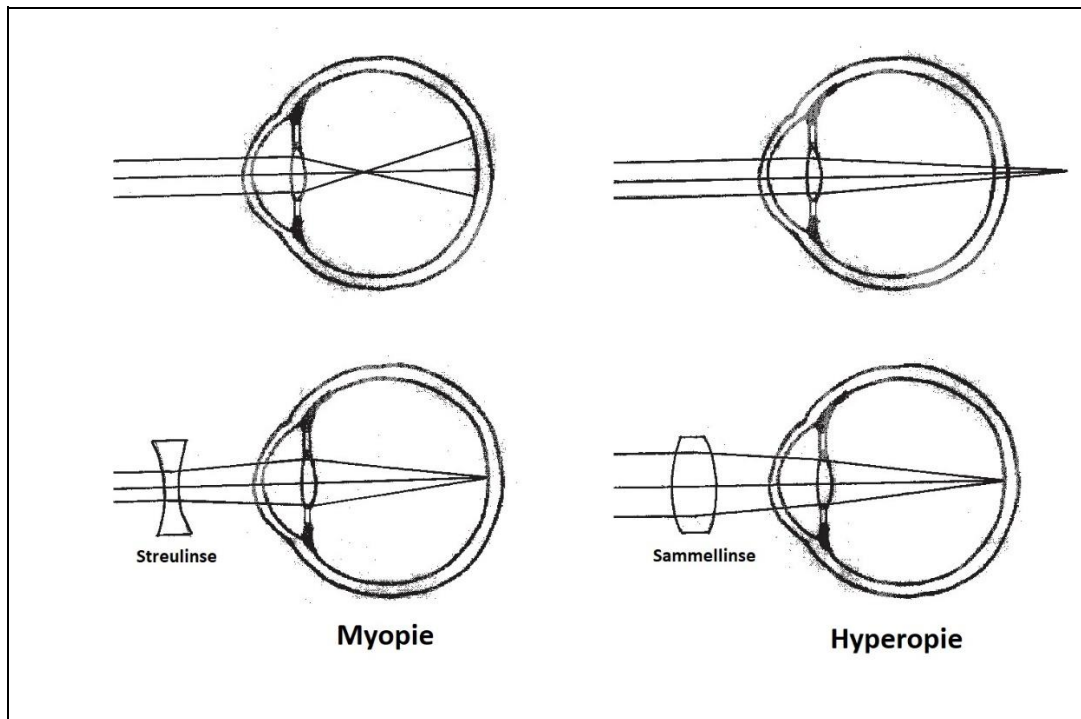


Abbildung 4: Refraktionsanomalien und ihre Korrektur (die Brechung ist aus Übersichtsgründen lediglich an der Linse, nicht an der Hornhaut dargestellt) (aus: eigene Abbildung)

Bei myopen Augen liegt auf Grund der verhältnismäßig zu hohen Brechkraft der Fernpunkt g_f nicht im unendlichen, sondern näher am Auge. Dabei gilt folgender Zusammenhang:

$$g_f = \frac{n_g}{D_\Delta} \quad (11)$$

Der Brechungsindex n_g für Luft ist 1 und D_Δ ist die Differenz zwischen der vorhandenen Brechkraft des dioptrischen Apparates und der für Emmetropie notwendigen Brechkraft. Ein

myopes Auge mit einer Fehlsichtigkeit von 2 dpt hat seinen Fernpunkt dementsprechend bei 0,5 m. Für den Nahpunkt g_n muss zu D_Δ die Akkommodationsbreite A hinzuaddiert werden. Für $A = 10$ dpt ergibt sich in diesem Beispiel ein Nahpunkt g_n mit einer Entfernung von 8,5 cm ($1 / (2 \text{ dpt} + 10 \text{ dpt})$).

Bei hyperopen Augen fällt die Refraktionsanomalie bei kleinen Werten häufig zunächst nicht auf, da das Auge in der Lage ist, die zu schwache Brechkraft durch Akkommodation auszugleichen, d. h. durch vermehrte Wölbung der Linse passt es die Brechung der Bulbuslänge an. Typische Symptome einer Hyperopie sind daher eher die Zunahme des Abstandes zum Nahpunkt g_n oder chronische Kopfschmerzen, die aus der ständigen Akkommodation beim Blick in die Ferne resultieren.

Neben den einfachen Refraktionsanomalien (Myopie und Hyperopie) spielen auch die Abbildungsfehler eine Rolle bei der Funktion des dioptrischen Apparates. Hier ist bezogen auf die refraktive Chirurgie insbesondere der Astigmatismus von Relevanz. Dieser entsteht, falls die Brechkraft der Hornhaut nicht in allen Ebenen gleich ist; in der Regel stehen die beiden Ebenen mit unterschiedlicher Brechkraft senkrecht aufeinander (Frings und Müller 2012: 633).

Die konservative Korrektur von Myopie, Hyperopie und Astigmatismus erfolgt mittels Linsen (Brillen oder Kontaktlinsen) mit der Brechkraft, die eine scharfe Abbildung von Gegenständen in der Ferne auf der Netzhaut ohne Akkommodation ermöglichen. Bei der Messung und Dokumentation von Myopie, Hyperopie und Astigmatismus wird die Brechkraft dieser Korrekturlinsen angegeben, diese entspricht $-D_\Delta$ und wird als Refraktion bezeichnet. Bei der Angabe des Astigmatismus erfolgt neben der Angabe der Stärke der benötigten Gläser die Gradzahl, in der diese Wirken müssen. Ein myopes Auge, das 2 dpt zu stark bricht und bei 15° eine zusätzliche Brechkraft von 0,5 dpt aufweist, wird folgendermaßen notiert: sph (Sphäre): -2 dpt; cyl (Zylinder): -0,5 dpt bei 15° .

3 Grundprinzipien der „light amplification by stimulated emission of radiation“

Die im Sprachgebrauch als Laser abgekürzte „light amplification by stimulated emission of radiation“ und deren technische Weiterentwicklung über die letzten Jahrzehnte ist eng verknüpft mit der Entstehung der refraktiven OP-Verfahren (siehe Kapitel 4), die heute tagtäglich weltweit angewandt werden (Nair et al. 2018: 1). Daher wird im Folgenden stark vereinfacht auf die Grundlagen dieser Technik eingegangen mit dem Ziel, die Bezeichnungen der verschiedenen Lasersysteme in der refraktiven Chirurgie einordnen zu können.

Bei Laserstrahlung handelt es sich um elektromagnetische Wellen bzw. Photonen, für die folgende Eigenschaften gelten (Bannwarth et al. 2013: 116–117):

- Sie benötigen kein Medium um sich auszubreiten, d. h. auch im Vakuum erfolgt die Ausbreitung von elektromagnetischen Wellen.
- Die Geschwindigkeit c der Ausbreitung hängt nur vom umgebenden Medium ab. Im Vakuum erfolgt die Ausbreitung mit Lichtgeschwindigkeit; in jedem anderen Medium werden elektromagnetische Wellen abgebremst.
- Es handelt sich um Transversalwellen, d. h. die Schwingung erfolgt senkrecht zur Ausbreitungsrichtung.

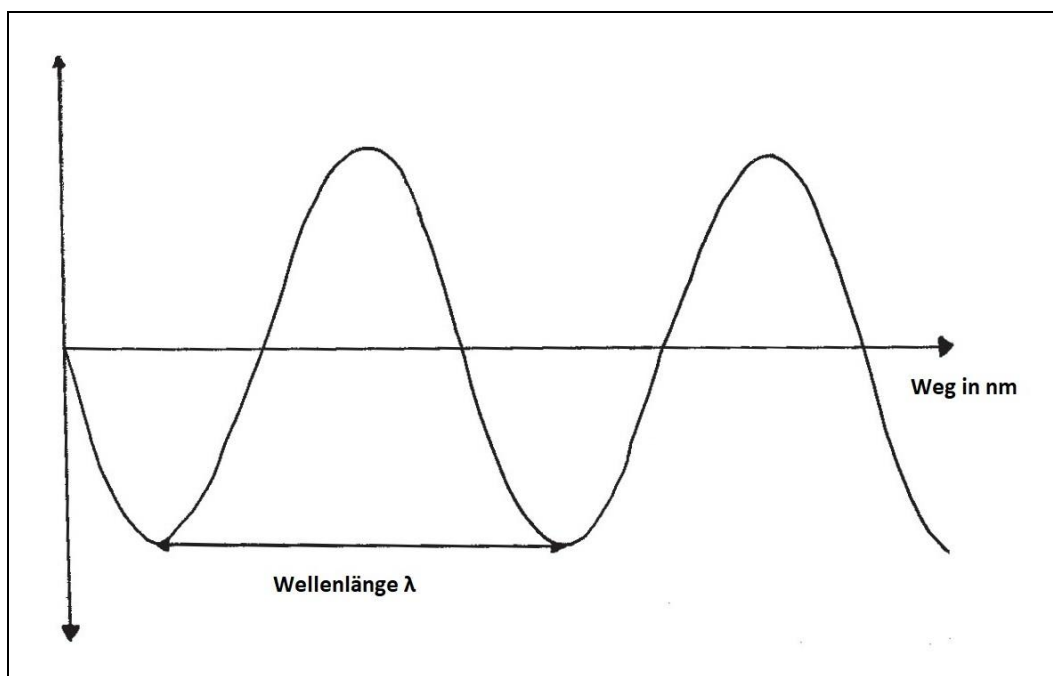


Abbildung 5: Schema Transversalwelle (aus: eigene Abbildung)

Folgende Variablen variieren je nach Welle (Harten 2017: 253–254):

- Die Wellenlänge λ [nm]: Abstand eines Teilchens zum nächsten Teilchen gleichen Schwingungszustands; vereinfacht der Abstand zwischen zwei Wellentälern oder -bergen (siehe Abbildung 5).
- Die Schwingungsdauer T [s]: Zeit, die ein Teilchen für eine volle Schwingung benötigt, d. h. bis es seinen Schwingungszustand wieder erreicht hat, wobei folgender Zusammenhang zwischen Schwingungsdauer T , Wellenlänge λ und Geschwindigkeit c gilt:

$$T = \frac{\lambda}{c} \quad (12)$$

- Frequenz f [Hz]: Anzahl der Schwingungen pro Zeiteinheit. Es gilt:

$$f = \frac{1}{T} \quad (13)$$

- Polarisation: Die Ebene, in der eine elektromagnetische Welle schwingt, ist immer senkrecht zu ihrer Ausbreitungsrichtung. Die Polarisation einer Welle gibt an, in welcher der unendlich vielen senkrechten Ebenen die Schwingung erfolgt. Von linearer Polarisation spricht man bei sich parallel ausbreitenden Wellen, deren Schwingung in parallel zueinander stehenden Ebenen erfolgt.

Die elektromagnetische Strahlung, die von einer einfachen Lichtquelle wie einer Glühlampe abgegeben wird, beinhaltet elektromagnetische Wellen mit unterschiedlichen Wellenlängen und Polarisationen, das Licht ist mehr oder weniger stark divergent und die Wellenzüge sind nicht in Phase, d. h. Tal und Berg parallel laufender Wellen sind nicht synchron. Laserlicht hingegen ist monofrequent, d. h. jede elektromagnetische Welle hat dieselbe Wellenlänge, ist linear polarisiert, phasensynchron und hat eine extrem geringe Divergenz (siehe Abbildung 6) (Gerhard 2016: 16–17). Dank dieser Eigenschaften kann mit Laserlicht, vereinfacht gesagt, Energie sehr gezielt auf einen bestimmten Ort übertragen werden. Es soll nicht genauer auf die technischen Hintergründe zur Erzeugung von Laserlicht eingegangen werden. Wichtig ist, dass jeder Laser ein Medium benötigt, mithilfe dessen die Strahlung erzeugt wird und dessen Eigenschaften die Wellenlänge des emittierten Laserlichtes bestimmen (Gerhard 2016: 189). Die aktuell in der refraktiven Chirurgie hauptsächlich eingesetzten Laser sind der Excimerlaser, mit dem Gewebe durch Verdampfung abgetragen wird, und der Femtosekunden-Laser, mit dem hochpräzise Schnittvorgänge durchgeführt werden. Beide Laser erzeugen keine dauerhafte Strahlung, sondern arbeiten über Impulse, d. h. kurzzeitige Abgabe von Strahlung mit hochfrequenter Repetition.

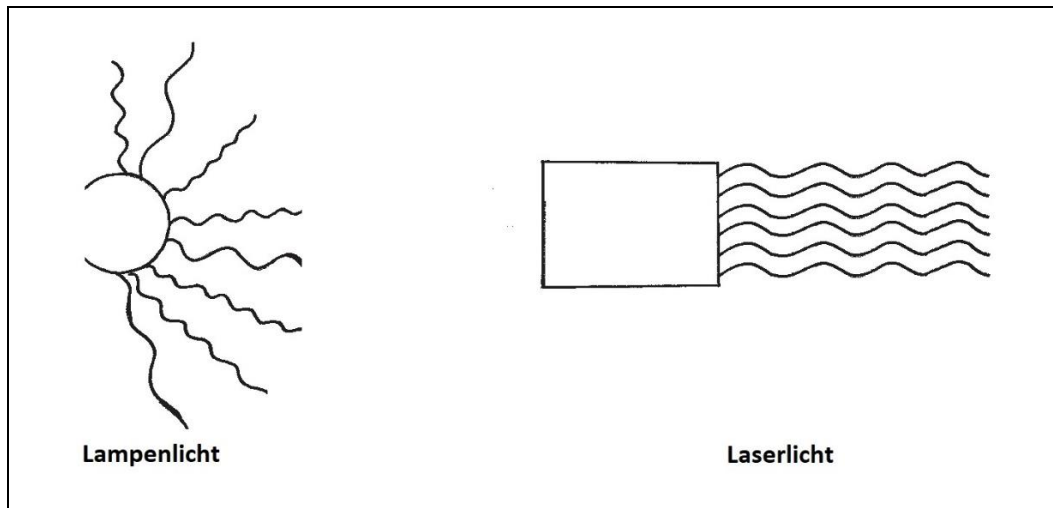


Abbildung 6: Schema Lichtquellen (aus: eigene Abbildung)

3.1 Excimer-Laser

Die Bezeichnung Excimer-Laser bezieht sich auf das verwendete Medium: Excimer ist zusammengesetzt aus *excited* (engl.: angeregt) und *Dimer*, die Bezeichnung für ein Molekül, das aus zwei gleichen Atomen oder Molekülen zusammengesetzt ist. Auch wenn heutzutage fast ausschließlich Halogenfluoride, in der Medizintechnik im besonderen Argonfluorid, verwendet werden, hat sich der Begriff Excimer-Laser durchgesetzt (Lubatschowski et al. 2011: 89). Das emittierte Laserlicht liegt mit einer Wellenlänge von 193 nm im kurzwelligen Ultraviolettbereich, wird daher vollständig an der Oberfläche der Hornhaut absorbiert (Schneeweiss et al. 2017: 38) und führt durch Aufbrechen der atomaren Verbindungen und durch explosionsartige Verdampfung des Gewebewassers zur Photoablation (Lubatschowski et al. 2011: 85). Durch die Photoablation wird das betroffene Gewebe gasförmig und somit abgetragen. Für die in der Augenheilkunde eingesetzten Excimer-Laser liegt die Dauer eines abgegebenen Impulses bei wenigen Nanosekunden, die Frequenz bei 100-500 Hz.

3.2 Femtosekunden-Laser

Der Femtosekunden-Laser hingegen wurde nach der Dauer seiner abgegebenen Impulse benannt und emittiert über einen Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat-Kristall als Medium elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge von 1043 nm, die vollständig durch die Hornhaut hindurchtritt (Lubatschowski et al. 2011: 94; Schneeweiss et al. 2017: 39). Der Wechselwirkung der Laserstrahlen mit dem Hornhautgewebe liegt nicht wie beim Excimer-Laser die Photoablation zu Grunde, sondern die Photodisruption (Lubatschowski et al. 2011: 91). Durch kegelförmige Einstrahlung in die Hornhaut wird an der Kegelspitze, dem Treffpunkt der Laserstrahlen, eine sehr hohe Dichte an Photonen erreicht. Hierdurch kommt

es zum *laser induced optical breakdown*: es entsteht Plasma, das sich ausdehnt und eine Kavitationsblase bildet. Diese Blase kollabiert zwar unmittelbar wieder, hat in diesem Punkt jedoch zu einer Durchtrennung des Gewebes geführt (Lubatschowski et al. 2011: 92). Die Schnittwirkung entsteht durch eine hohe Anzahl an Laserimpulsen, die nebeneinander im Gewebe platziert werden und damit einen kontinuierlichen Schnitt erzeugen. Tatsächlich ist die Schnittwirkung jedoch nicht unmittelbar Vergleich mit der eines Keratoms oder Messers, sodass die Trennung der Schichten während der OP eine Reihe von möglichen Komplikationen birgt. Um eine möglichst große Präzision zu erreichen, müssen die Kavitationsblasen möglichst klein sein. Dies wird über die extrem kurze Dauer des Impulses von ca. 300 fs (300×10^{-15} s) und eine starke Fokussierung möglich (Bischoff und Strobrawa 2015: 6–7). Die Impulsfrequenz der refraktivchirurgisch genutzten Femtosekunden-Laser liegt zwischen 80 und 5000 kHz (Lubatschowski et al. 2011: 94).

4 Prinzip und Geschichte der refraktiven Hornhautchirurgie

Das Prinzip der refraktiven Hornhautchirurgie basiert auf einer Anpassung der Brechkraft durch Veränderung des Radius der Hornhautvorderfläche. Ein höherer Radius (= Abflachung) führt zu einer geringeren Brechkraft und ist damit bei Myopie indiziert, analog dazu ein geringerer Radius bei einer Hyperopie. Da die Abflachung der Hornhaut technisch einfacher umzusetzen ist, entwickelte sich die Hyperopiekorrektur deutlich zeitversetzt verglichen mit den Möglichkeiten zur Myopiekorrektur.

Bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts gibt es die Idee der Umformung der Hornhaut zur Myopiekorrektur durch korneale Einschnitte (Nair et al. 2018: 3) nachdem diese Idee in den 1930er Jahren zur radiären Keratomie weiterentwickelt worden war (Sato et al. 1953), wurde sie in den 1970er und 1980er Jahren vielfach angewandt, ist heute aber von den neueren Verfahren nahezu vollständig verdrängt worden (Grehn 2012: 141). In den 1960er Jahren wurde parallel von Jose Ignacio Barraquer der Begriff *Keratomileusis* (*gr.: kēras: Hornhaut; gr.: smileusis: Formgebung*) eingeführt. Mit einem manuellen Mikrokeratom, einer Art Hobel, erfolgte die Abtrennung eines Hornhaut-Deckels aus Epithel, Bowman-Lamelle und Hornhaut-Stroma. Dieser Deckel wurde mit Flüssigstickstoff oder Trockeneis tiefgefroren, bearbeitet und anschließend wieder auf die Hornhaut genäht (Barraquer 1964). Dieses Prinzip der Keratomileusis entwickelte sich danach zunehmend weiter; zunächst zur Barraquer-Krumeich-Swinger Technik, bei der kein Einfrieren des Hornhaut-Deckels mehr notwendig war, sondern die Rückseite des herausgeschnittenen Deckels erneut mit dem Mikrokeratom bearbeitet wurde (Krumeich and Swinger 1987). Der nächste Fortschritt wurde durch Ruiz eingeleitet, der den Begriff der *in situ Keratomileusis* prägte: er bearbeitete nicht den Hornhautdeckel, sondern das verbliebene Hornhautstroma mit einem erneuten Schnitt durch das Mikrokeratom in größerer Tiefe (Ruiz und Rowsey 1988). Zusätzliche entwickelt er ein automatisches Mikrokeratom mit entsprechend höherer Präzision sowie das Prinzip des Flaps: der Hornhautdeckel wird nicht vollständig abgetrennt, indem an einer Seite Gewebe belassen wird, das als eine Art Scharnier fungiert und als Hinge bezeichnet wird (Reinstein et al. 2012). Bereits zu diesem Zeitpunkt, 1989, entstand somit das Prinzip, das bis heute bei der LASIK (s. u.) verwendet wird.

Mit der Entwicklung und Verbesserung der Excimer-Laser in den 1980er Jahren, ergab sich die Möglichkeit sehr genau Gewebe zu verdampfen ohne umliegendes Gewebe zu beschädigen. McDonald nutzte 1988 diese Möglichkeit zur Durchführung der ersten Photorefraktiven Keratektomie (PRK) an einem myopen normal sehenden Auge (Pallikaris und Papadaki 2003: 29), das auf Grund eines Melanoms im Anschluss entfernt werden

musste. Bei der PRK wird oberflächliches Hornhautgewebe mittels Laser verdampft, um die Krümmung der Hornhaut und damit die Brechung anzupassen. Es folgten Studien an Primatenaugen (McDonald et al. 1990b), an blinden Augen (McDonald et al. 1990a) und an gesunden sehenden Augen (McDonald et al. 1991). Seit 1995 ist die PRK von der Food and Drug Administration zur Myopie-Korrektur zugelassen und wird bis heute angewandt. Parallel erfolgte in Europa die Weiterentwicklung der *in situ Keratomileusis* durch Pallikaris zur *laser-assisted in situ Keratomileusis: LASIK* (Pallikaris et al. 1990). Er nutzte nach dem Aufklappen des Flaps den Excimer-Laser zur Abtragung des Hornhautstromas anstelle eines Mikrokeratoms.

Falls das Gewebe des Hornhautstromas nicht Schicht für Schicht abgetragen, sondern als Ganzes entfernt wird, wird dieses Gewebestück als refraktiver Lentikel bezeichnet, nach dessen Entfernung die angestrebte Refraktionskorrektur erreicht werden soll. Die Entwicklung von Nano- und Pikosekunden-Lasern ermöglichte ab Mitte der 1990er Jahre erste Versuche, einen Lentikel und/oder den Flap unterhalb der Hornhautoberfläche via Laser zu schneiden (Ito et al. 1996; Krueger et al. 1998). Über erste Versuche kam diese Technik jedoch auf Grund unbefriedigender Ergebnisse nicht hinaus. Mit der Weiterentwicklung von Piko- zu Femtosekunden-Lasern und der Anpassung dieser für die refraktive Chirurgie (Kurtz et al. 1998; Juhasz et al. 1999) konnte sich seit der Zulassung im Jahre 2000 zunächst die Flap-Erzeugung via Femtosekunden-Laser durchsetzen. Diese Kombination aus Femtosekunden-Laser für den Flap und Excimer-Laser für die Hornhautablation wird als Femto-LASIK bezeichnet. Obwohl bereits 2003 auch erste Ergebnisse einer Teststudie (Ratkay-Traub et al. 2003) vorlagen, bei der sowohl Flap als auch ein Lentikel zur Refraktionskorrektur mit einem Femtosekunden-Laser geschnitten wurden, dauerte es fünf weitere Jahre bis zur Veröffentlichung der ersten repräsentativen Studie (Sekundo et al. 2008). Flap und Lentikel konnten hierbei mit dem von der Carl Zeiss Meditec AG entwickelten Laser-System VisuMax® in einem Vorgang geschnitten werden. Nach dem Aufklappen des Flaps wurde der Lentikel manuell entfernt; diese OP-Technik wird als *Femtosecond Lenticule Extraction* (FLEX) bezeichnet. Zur Vermeidung der weiterhin auftretenden Flap-bezogenen Komplikationen wurde die FLEX zur *Small Incision Lenticule Extraction* (SMILE) weiterentwickelt (Sekundo et al. 2011; Shah et al. 2011): die Lentikel-Entnahme erfolgt nicht durch das Anlegen eines Flaps, sondern durch eine oder zwei Mikroinzisionen, durch die der Lentikel zuvor mobilisiert werden muss. Durch die stetige Weiterentwicklung von SMILE in den Folgejahren verbreitete sich die Technik zunehmend (Blum und Sekundo 2015: 52), wobei Femto-LASIK und LASIK mit Mikrokeratom derzeit

weiterhin die am häufigsten angewendeten Verfahren in der Refraktivchirurgie sind (Kermani 2017).

5 Literaturverzeichnis

- Bannwarth H, Kremer BP, Schulz A: Basiswissen Physik, Chemie und Biochemie: Vom Atom bis zur Atmung - für Biologen, Mediziner und Pharmazeuten (Lehrbuch Bachelor), 3., erweiterte und aktualisierte Auflage; Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg 2013
- Barraquer JI (1964): Queratomeleusis para la corrección de la miopía. Arch Soc Amer Oftal Optom 5, 27–48
- Bille JF, Korablinova NA, von Pape U, Schmitt-Lieb A: Das visuelle System des Menschen; In: Medizinische Physik 3: Medizinische Laserphysik; hrsg. v. Schlegel W, 1. Aufl.: Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 2005, 1–38
- Bischoff M, Strobrawa G: Femtosecond Laser Keratomes for Small Incision Lenticule Extraction (SMILE); In: Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): Principles, techniques, complication management, and future concepts; hrsg. v. Sekundo W: Springer. Cham, Switzerland 2015, 3–12
- Blum M, Sekundo W: Brief Historical Overview of the Clinical Development of ReLEx[®] Surgical Procedure; In: Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): Principles, techniques, complication management, and future concepts; hrsg. v. Sekundo W: Springer. Cham, Switzerland 2015, 47–54
- Frings S, Müller F: Visuelles System; In: Physiologie: 93 Tabellen; hrsg. v. Bob A, Bob K. (Duale Reihe), 2. überarb. Aufl.: Thieme. Stuttgart 2012, 624–673
- Gerhard C: Tutorium Optik: Ein verständlicher Überblick für Physiker, Ingenieure und Techniker, 1. Aufl. 2016; Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg 2016
- Grehn F: Augenheilkunde (Springer-Lehrbuch), 31., überarbeitete Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2012
- Groethuysen G: Dioptrik des Auges. Refraktionsanomalien. Augenleuchten und Augenspiegel; In: Handbuch der Normalen und Pathologischen Physiologie: Zwölfter Band; hrsg. v. Bethe A, Bergmann G, Embden G, Ellinger A: Springer. Berlin, Heidelberg 1929, 70–144
- Grüsser O-J, Grüsser-Cornehls U: Physiologie des Sehens; In: Grundriß der Sinnesphysiologie; hrsg. v. Schmidt RF. (Heidelberger Taschenbücher, Basistext Medizin 136), Zweite Auflage: Springer. Berlin, Heidelberg 1976, 94–154
- Harten U: Physik für Mediziner (Springer-Lehrbuch), 15., überarbeitete Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l. 2017
- Ito M, Quantock AJ, Malhan S, Schanzlin DJ, Krueger RR (1996): Picosecond laser in situ keratomileusis with a 1053-nm Nd:YLF laser. J Refract Surg 12, 721–728
- Juhasz T, Loesel FH, Kurtz RM, Horvath C, Bille JF, Mourou G (1999): Corneal refractive surgery with femtosecond lasers. IEEE J. Select. Topics Quantum Electron. 5, 902–910

- Kermani O (2017): PRK, LASIK und SMILE: Eine Standortbestimmung zur Laserbehandlung bei Fehlsichtigkeit: Teil 3: Methoden im Vergleich, Komplikationen, Ausblick. *OPHTHALMO-CHIRURGIE* 29, 251–255
- Krueger RR, Juhasz T, Gualano A, Marchi V (1998): The picosecond laser for nonmechanical laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 14, 467–469
- Krumeich JH, Swinger CA (1987): Nonfreeze epikeratophakia for the correction of myopia. *Am J Ophthalmol* 103, 397–403
- Kurtz RM, Horvath C, Liu HH, Krueger RR, Juhasz T (1998): Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser pulses in animal eyes. *J Refract Surg* 14, 541–548
- Landolt E: Die Untersuchungsmethoden (Handbuch der Gesamten Augenheilkunde), Dritte, Neubearbeitete Auflage; Springer, Berlin 1920
- Lubatschowski H, Kook D, Mrochen M, Schumacher S, Grabner G, Seiler T, Neuhann T: Refraktive Hornhautchirurgie - Technische Prinzipien; In: Refraktive Chirurgie; hrsg. v. Kohnen T: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2011, 83–119
- Ludwig K: Akute Refraktionsänderungen; In: Augenärztliche Differenzialdiagnose; hrsg. v. Kampik A, Grehn F, 1. Auflage: Thieme. Stuttgart, New York 2008, 11–23
- McDonald MB, Frantz JM, Klyce SD, Beuerman RW, Varnell R, Munnerlyn CR, Clapham TN, Salmeron B, Kaufman HE (1990a): Central photorefractive keratectomy for myopia. The blind eye study. *Arch Ophthalmol* 108, 799–808
- McDonald MB, Frantz JM, Klyce SD, Salmeron B, Beuerman RW, Munnerlyn CR, Clapham TN, Koons SJ, Kaufman HE (1990b): One-year refractive results of central photorefractive keratectomy for myopia in the nonhuman primate cornea. *Arch Ophthalmol* 108, 40–47
- McDonald MB, Liu JC, Byrd TJ, Abdelmegeed M, Andrade HA, Klyce SD, Varnell R, Munnerlyn CR, Clapham TN, Kaufman HE (1991): Central photorefractive keratectomy for myopia. Partially sighted and normally sighted eyes. *Ophthalmology* 98, 1327–1337
- Nair S, Kaur M, Titiyal JS: Evolution of Femtosecond Laser Technology in Refractive Surgery; In: Small incision lenticule extraction (SMILE): Surgical technique and challenges comprehensive text and video guide; hrsg. v. Titiyal JS, Kaur M: Jaypee, The Health Sciences Publisher. New Delhi 2018, 1–8
- Pallikaris I, Papadaki T: History of LASIK; In: LASIK: Fundamentals, surgical techniques, and complications; hrsg. v. Azar DT, Koch DD. (Refractive surgery 1): Marcel Dekker. New York 2003, 21–38
- Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschok O, Georgiadis A (1990): Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 10, 463–468
- Ratkay-Traub I, Ferincz IE, Juhasz T, Kurtz RM, Krueger RR (2003): First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. *J Refract Surg* 19, 94–103
- Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M (2012): The history of LASIK. *J Refract Surg* 28, 291–298

- Ruiz L, Rowsey J (1988): In situ keratomileusis. Invest Ophthalmol Vis Sci 29, 291–298
- Sachsenweger M: Die Optik des Auges und ihre Störungen; In: Augenheilkunde; hrsg. v. Bob A, Bob K. (Duale Reihe), [Online-Ausg.], 2., vollst. überarb. und erw. Aufl.: Thieme. Stuttgart 2003
- Sato T, Akiyama K, Shibata H (1953): A new surgical approach to myopia. Am J Ophthalmol 36, 823–829
- Schneeweiss C, Eichler J, Brose M: Biologische Wirkung von Laserstrahlung; In: Leitfaden für Laserschutzbeauftragte; hrsg. v. Schneeweiss C, Eichler J, Brose M: Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2017, 25–47
- Sekundo W, Kunert K, Russmann C, Gille A, Bissmann W, Stobrawa G, Sticker M, Bischoff M, Blum M (2008): First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results. J Cataract Refract Surg 34, 1513–1520
- Sekundo W, Kunert KS, Blum M (2011): Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. Br J Ophthalmol 95, 335–339
- Shah R, Shah S, Sengupta S (2011): Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. J Cataract Refract Surg 37, 127–137

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schema Augapfel (aus: eigene Abbildung).....	67
Abbildung 2:	Lichtbrechung an einer dünnen Konvexlinse (aus: eigene Abbildung)	69
Abbildung 3:	Parameter einer Bikonvexlinse (aus: eigene Abbildung)	70
Abbildung 4:	Refraktionsanomalien und ihre Korrektur (die Brechung ist aus Übersichtsgründen lediglich an der Linse, nicht an der Hornhaut dargestellt) (aus: eigene Abbildung)	75
Abbildung 5:	Schema Transversalwelle (aus: eigene Abbildung)	77
Abbildung 6:	Schema Lichtquellen (aus: eigene Abbildung).....	79

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Durchschnittliche Parameter des dioptrischen Apparates eines erwachsenen Menschen (zusammengestellt aus: Bille et al. 2005: 4 und Grüsser und Grüsser-Cornehls 1976: 100)	71
Tabelle 2:	Brechkräfte der Bestandteile des dioptrischen Apparates	72
Tabelle 3:	Altersabhängige Veränderung der Akkommodationsbreite und des Nahpunktes bei Emmetropie (Normalsichtigkeit) (aus: Sachsenweger 2003: 335)	74

8 Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis

Abkürzung/ Akronym	Bedeutung
cyl	Zylinder
LASIK	Laser in situ Keratomileusis
PRK	Photorefraktive Keratektomie
SMILE	Small incision lenticule extraction
sph	Sphäre

Einheit	Bedeutung
°	Grad
dpt (1 / m)	Dioptrie: Maß für die Brechkraft einer Linse
fs (10^{-15} s)	Femtosekunde
nm (10^{-9} m)	Nanometer
ns (10^{-9} s)	Nanosekunde
ps (10^{-12} s)	Pikosekunde

Verzeichnis der Akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Bartsch, Baum, Becker, Best, Bette, Bertoune, Bien, Braun, Brehm, Burchert, Carl, Cetin, Czubayko, Decher, Del Rey, Dodel, Donner-Banzhoff, Fendrich, Feuser, Hertl, Hildebrandt, Hoyer, Jerrentrup, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, König, Lill, Lohoff, Mahnken, Mandic, Moll, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Plant, Preisig-Müller, Reese, Renz, Richter, Richter, Rost, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schratt, Schüttler, Schütz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Stahl, Steininger, Stibane, Stiewe, Thieme, Thursar, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wrocklage.

Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Professor Dr. Sekundo, Direktor der Klinik für Augenheilkunde des Uniklinikums Marburg, für seine Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft während der Entstehung dieser Arbeit danken. Dass nach dreieinhalb Jahren aus der Idee zu der Studie diese Dissertation und eine Publikation hervorgeht, wäre ohne seine umfangreichen fachlichen Fähigkeiten und den guten Kontakt zu augenärztlichen Kollegen nicht möglich gewesen. Durch diese war es erst möglich die Studie mit einem ausreichend großen Patientenkollektiv auszustatten. Daher gilt mein Dank Herrn Dr. Kiraly (Leipzig), Herrn PD Dr. Taneri (Münster), Frau Dr. Troeber (Trier), Herrn Dr. Wiltfang (München), Herrn Dr. Bechmann (München) und Herrn Dr. Meyer (Köln); darüber hinaus natürlich auch den gesamten Teams der jeweiligen Klinik, ohne die eine solch umfangreiche Patientenrekrutierung und Nachuntersuchung nicht möglich gewesen wäre.

Der nächste Dank gilt Herrn Dr. Greene, der mich mit seinem Wissen zu medizinischer Statistik von Beginn an tatkräftig unterstützt hat. Seine Hilfe bei Fallzahlplanung und Auswertung war unbezahlbar und die Ratschläge bei der Formatierung der Datensätze haben mir im Nachhinein eine Unmenge an frustrierenden Arbeitsstunden erspart.

Darüber hinaus möchte ich meiner Freundin und allen Freunden danken, die in meiner Zeit in Marburg jederzeit für die nötige Ablenkung während des Studiums und der Promotion gesorgt haben.

Der größte Dank gilt meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, die es mir durch ihre Hilfe und Unterstützung erst ermöglicht haben, an diesen Punkt zu gelangen.