

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Prozess- und spenderbedingte Einflussfaktoren  
auf die Qualität von Spenderhornhäuten**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Franziska Schön  
aus Braunschweig

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07.12.2021



# Inhaltsverzeichnis

|  |            |
|--|------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>I</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>II</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>III</b> |
| <b>1 Einleitung .....</b>  | <b>1</b>   |
| <b>2 Literaturdiskussion .....</b>   | <b>4</b>   |
| 2.1 Alter .....  | 4          |
| 2.2 Geschlecht .....   | 7          |
| 2.3 Linsenstatus .....   | 8          |
| 2.4 Todesursache .....   | 10         |
| 2.5 Postmortem-Intervalle .....  | 12         |
| 2.5.1 <i>Death-To-Explantation-Interval (DEI)</i> .....                            | 12         |
| 2.5.2 <i>Death-To-Cooling-Interval (DCI)</i> .....                                 | 14         |
| 2.6 Kardiopulmonale Reanimation (cardiopulmonary resuscitation, CPR) .....         | 15         |
| <b>3 Material und Methoden .....</b>   | <b>16</b>  |
| 3.1 Studiendesign/Kennzahlen .....   | 16         |
| 3.2 Einwilligung .....   | 16         |
| 3.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien für die Hornhautspende .....       | 17         |
| 3.4 Hornhautentnahme .....   | 17         |
| 3.5 Lagerungsmodalitäten/Organkultur .....   | 20         |
| 3.6 Kulturmedien .....   | 20         |
| 3.7 Mikrobiologische Kontrolle .....   | 21         |
| 3.8 Qualitätskontrollen .....  | 21         |
| 3.8.1 <i>Evaluation des Hornhautendothels/Messung der Endothelzelldichte</i> ..... | 21         |
| 3.8.1.1 Darstellung und Aufnahme .....   | 22         |
| 3.8.1.2 Zählung und Auswertung .....   | 22         |
| 3.8.1.3 Anzahl der Messungen .....   | 23         |
| 3.8.2 <i>Spaltlampenuntersuchung</i> .....   | 23         |
| 3.9 Ausschlusskriterien .....  | 24         |
| 3.10 Datengewinnung .....  | 24         |
| 3.10.1 <i>Körperseite</i> .....  | 25         |
| 3.10.2 <i>Linsenstatus</i> .....   | 25         |
| 3.11 Datenverarbeitung .....   | 25         |
| 3.11.1 <i>Alter</i> .....  | 25         |
| 3.11.2 <i>Geschlecht</i> .....   | 26         |
| 3.11.3 <i>Todesursache</i> .....   | 26         |
| 3.11.4 <i>Death-To-Explantation-Interval/Death-To-Cooling-Interval</i> .....       | 26         |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.11.5   | <i>Kardiopulmonale Reanimation</i> .....                             | 27        |
| 3.11.6   | <i>Endothelzelldichte</i> .....                                      | 27        |
| 3.11.7   | <i>Verwertbarkeit Cornea</i> .....                                   | 27        |
| 3.12     | Datensatz .....  | 27        |
| <b>4</b> | <b>Statistische Analyse</b> .....                                    | <b>29</b> |
| 4.1      | Fragestellungen .....  | 29        |
| 4.2      | Deskriptive Statistik.....   | 29        |
| 4.3      | Kategoriale Auswertungen.....  | 30        |
| 4.4      | Bivariate Korrelation.....   | 30        |
| 4.5      | Linear Mixed Model.....  | 31        |
| 4.5.1    | <i>Modellanpassung</i> .....   | 31        |
| 4.5.2    | <i>Bootstrapping</i> .....   | 33        |
| 4.6      | Logistische Regression.....  | 33        |
| 4.6.1    | <i>Modellanpassung</i> .....   | 33        |
| 4.6.2    | <i>Bootstrapping</i> .....   | 35        |
| 4.6.3    | <i>Anpassungsgüte des Modells</i> .....                              | 35        |
| 4.7      | Umgang mit fehlenden Datenpunkten.....                               | 35        |
| <b>5</b> | <b>Ergebnisse</b> .....  | <b>36</b> |
| 5.1      | Deskriptive Statistik.....   | 36        |
| 5.1.1    | <i>Alter</i> .....   | 36        |
| 5.1.2    | <i>Geschlecht</i> .....  | 38        |
| 5.1.3    | <i>Körperseite</i> .....   | 38        |
| 5.1.4    | <i>Linsenstatus</i> .....  | 38        |
| 5.1.5    | <i>Postmortem-Intervalle</i> .....                                   | 40        |
| 5.1.5.1  | <i>Death-To-Explantation-Interval</i> .....                          | 40        |
| 5.1.5.2  | <i>Death-To-Cooling-Interval</i> .....                               | 40        |
| 5.1.6    | <i>Todesursachen</i> .....   | 41        |
| 5.1.7    | <i>Kardiopulmonale Reanimation</i> .....                             | 41        |
| 5.1.8    | <i>Verwendungs- und Verwurfraten Corneae</i> .....                   | 42        |
| 5.1.9    | <i>Endothelzelldichte</i> .....                                      | 45        |
| 5.2      | Kategoriale Auswertungen.....  | 49        |
| 5.3      | Bivariate Korrelationen .....  | 50        |
| 5.4      | Linear Mixed Model.....  | 50        |
| 5.4.1    | <i>Signifikante Prädiktoren</i> .....                                | 52        |
| 5.4.2    | <i>Der Einfluss zufälliger Effekte</i> .....                         | 53        |
| 5.4.3    | <i>Bootstrapping</i> .....   | 53        |
| 5.5      | Logistische Regression.....  | 54        |
| 5.5.1    | <i>Anpassungsgüte Logistische Regression (Goodness of Fit)</i> ..... | 56        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 5.5.1.1   | R-Quadrat.....  | 56        |
| 5.5.1.2   | Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten und beobachtete Werte .....  | 56        |
| 5.5.2     | <i>Residual-Statistik</i> .....   | 57        |
| <b>6</b>  | <b>Diskussion .....</b>   | <b>58</b> |
| 6.1       | Statistisch signifikante Einflussfaktoren .....   | 58        |
| 6.1.1     | <i>Alter</i> .....  | 58        |
| 6.1.2     | <i>Geschlecht</i> .....   | 61        |
| 6.1.3     | <i>Linsenstatus</i> .....   | 62        |
| 6.1.4     | <i>Death-To-Explantation-Interval</i> .....   | 64        |
| 6.2       | Nicht statistisch signifikante Faktoren .....   | 66        |
| 6.2.1     | <i>Todesursache</i> .....   | 66        |
| 6.2.1.1   | Kardiovaskulär/Zerebrovaskulär .....  | 66        |
| 6.2.1.2   | Malignom .....  | 67        |
| 6.2.1.3   | Sepsis .....  | 68        |
| 6.2.2     | <i>Death-To-Cooling-Interval</i> .....  | 68        |
| 6.3       | Kardiopulmonale Reanimation .....   | 69        |
| 6.4       | Vorhersage der Endothelzelldichte mit den Schätzungen der festen Parameter des<br>Linear Mixed Model..... | 70        |
| 6.4.1     | <i>Beispielrechnungen</i> .....   | 71        |
| 6.4.1.1   | Fallbeispiel 1 .....  | 71        |
| 6.4.1.2   | Fallbeispiel 2.....   | 73        |
| 6.4.1.3   | Fallbeispiel 3.....   | 74        |
| 6.4.1.4   | Der zufällige Effekt des Spenders und der zufällige Effekt .....  | 74        |
| 6.5       | Vorhersage der Eignung der Cornea für die Transplantation mit der logistischen<br>Regression.....         | 75        |
| 6.6       | Kritische Auseinandersetzung .....  | 76        |
| <b>7</b>  | <b>Zusammenfassung .....</b>  | <b>77</b> |
| <b>8</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>80</b> |
| <b>9</b>  | <b>Anhang .....</b>   | <b>84</b> |
| <b>10</b> | <b>Danksagung.....</b>  | <b>89</b> |
| <b>11</b> | <b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>   | <b>90</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|           |  |
|-----------|--|
| ECD       | Endothelzelldichte   |
| ADP       | Adenosindiphosphat   |
| AMWHV     | Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung  |
| ATP       | Adenosintriphosphat  |
| BCa       | Bias Corrected and Accelerated   |
| CCD       | Charge-coupled device  |
| CCT       | Central Corneal Thickness  |
| CI        | Konfidenzintervall   |
| CPR       | Kardiopulmonale Reanimation  |
| DCI       | Death-To-Cooling-Interval  |
| DEI       | Death-To-Excision-Interval   |
| DGFG      | Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation  |
| DMEK      | Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty<br>Descemet Stripping Automated Endothelial kera-<br>toplasty |
| DSAEK     |  |
| DSO       | Deutsche Stiftung Organtransplantation   |
| EAT       | Endothel Analysis Tool   |
| HIV       | Human Immunodeficiency Virus   |
| HTLV I/II | Humanes T-Lymphotropes Virus I/II  |
| ICD       | International Classification of Diseases   |
| LASIK     | Laser In Situ Keratomileusis   |
| NaCl      | Natriumchlorid   |
| OR        | Odds Ratio   |
| PRK       | Photorefraktive Keratektomie   |
| SE        | Standard Error, Standardfehler   |
| TPG       | Transplantationsgesetz   |
| ZNS       | Zentrales Nervensystem   |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 4-1. Anpassung des Linear Mixed Models.....  | 32 |
| Abbildung 4-2. Modellanpassung der logistischen Regression .....   | 34 |
| Abbildung 5-1. Altersstruktur des Spenderkollektivs, Vergleich Altersstruktur zwischen den<br>Geschlechtern..... | 36 |
| Abbildung 5-2. Boxplots ECD (Median/Quartile): Vergleich Altersgruppen .....                                     | 37 |
| Abbildung 5-3. Verwendungs- und Verwurfraten Spenderhornhäute nach Altersgruppen, prozentuale<br>Anteile .....   | 37 |
| Abbildung 5-4. Häufigkeiten/Prozentuale Anteile Linsenstatus .....   | 39 |
| Abbildung 5-5. Linsenstatus, Vergleich Altersgruppen.....  | 39 |
| Abbildung 5-6. DEI, Einteilung in Gruppen.....   | 40 |
| Abbildung 5-7. Todesursachen: Prozentuale Häufigkeiten im Spenderkollektiv.....                                  | 41 |
| Abbildung 5-8. Boxplots Alter (Median/Quartile), Vergleich Durchführung CPR .....                                | 42 |
| Abbildung 5-9. Übersicht Procedere Corneae (Verwendet/Verworfen) .....   | 43 |
| Abbildung 5-10. Eignung/Ausschluss Corneae, Betrachtung nach Geschlecht .....                                    | 44 |
| Abbildung 5-11. Eignung/Ausschluss Corneae, Vergleich Phakie und Pseudophakie .....                              | 44 |
| Abbildung 5-12. DEI – Eignung Corneae für Transplantation, Häufigkeiten und prozentuale Anteile ..               | 45 |
| Abbildung 5-13. Mittelwerte ECD nach Altersgruppen, Vergleich zwischen den Geschlechtern .....                   | 46 |
| Abbildung 5-14. Boxplots ECD (Median/Quartile), Vergleich Linsenstatus .....                                     | 47 |
| Abbildung 5-15. Boxplots ECD (Median/Quartile), Vergleich Todesursachen.....                                     | 48 |
| Abbildung 5-16. Boxplots ECD (Median/Quartile), Vergleich Durchführung CPR .....                                 | 48 |

## Tabellenverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Tabelle 3-1. Kooperationspartner der Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in der Augenlinik der Universitätsmedizin Mainz zur Spendergewinnung für die Hornhautspende (2014–2016).....</i> | <i>16</i> |
| <i>Tabelle 3-2. Ausschlusskriterien für Spenderhornhäute der Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in der Augenlinik der Universitätsmedizin Mainz .....</i>                                   | <i>18</i> |
| <i>Tabelle 3-3. Ausschlusskriterien für Augenhornhäute .....</i>   | <i>24</i> |
| <i>Tabelle 4-1. Fragestellungen und verwendete statistische Tests.....</i>   | <i>29</i> |
| <i>Tabelle 4-2. Chi-Quadrat-Test: Unabhängige und abhängige Variablen.....</i>   | <i>30</i> |
| <i>Tabelle 4-3. Modellanpassung, Test auf feste Effekte (abhängige Variable: ECD).....</i>   | <i>33</i> |
| <i>Tabelle 4-4. Analyse von Residuen (Residual Statistics): Verwendete Schätzer der Störgrößen und Ausreißer .....</i>   | <i>34</i> |
| <i>Tabelle 5-1. Verwendungs- und Verwurfraten Corneae: Demografische Angaben zum Spender.....</i>  | <i>43</i> |
| <i>Tabelle 5-2. Übersicht der Null- und Alternativhypothesen für den Chi-Quadrat-Test.....</i>   | <i>49</i> |
| <i>Tabelle 5-3. Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests/des exakten Tests nach Fisher.....</i>  | <i>50</i> |
| <i>Tabelle 5-4. Korrelationskoeffizienten nach Pearson/Spearman Rho .....</i>  | <i>50</i> |
| <i>Tabelle 5-5. Lineare Regressionsanalyse mittels Mixed Model: Angepasstes Modell; Schätzungen fester Parameter .....</i>   | <i>51</i> |
| <i>Tabelle 5-6. Geschätzte Randmittel .....</i>  | <i>52</i> |
| <i>Tabelle 5-7. Auswertung Linear Mixed Model: Schätzungen von Kovarianzparametern.....</i>  | <i>53</i> |
| <i>Tabelle 5-8. Bootstrapping. Lineare Regressionsanalyse mittels Mixed Model: Angepasstes Modell; Schätzungen fester Parameter.....</i>   | <i>54</i> |
| <i>Tabelle 5-9. Koeffizienten des logistischen Modells; abhängige Variable: Eignung Cornea .....</i>   | <i>55</i> |
| <i>Tabelle 5-10. Klassifizierungstabelle der logistischen Regression .....</i>   | <i>56</i> |
| <i>Tabelle 6-1. Zusammenfassung der geschätzten Parameter des Linear Mixed Model für Beispielrechnungen.....</i>   | <i>71</i> |
| <i>Tabelle 9-1. Durchschnittliche ECD nach Altersgruppen.....</i>  | <i>84</i> |
| <i>Tabelle 9-2. Todesursachen, Vergleich zwischen den Geschlechtern .....</i>  | <i>84</i> |
| <i>Tabelle 9-3. Übersicht der angenommenen Hypothesen für den Chi-Quadrat-Test.....</i>  | <i>84</i> |
| <i>Tabelle 9-4. Korrelationskoeffizienten nach Pearson/Spearman Rho: Test auf Korrelationen zwischen den Variablen.....</i>  | <i>85</i> |
| <i>Tabelle 9-5. Lineare Regressionsanalyse mittels eines Mixed Models: Ausgangsmodell; Schätzungen fester Parameter .....</i>  | <i>85</i> |
| <i>Tabelle 9-6. Bootstrapping. Lineare Regressionsanalyse mittels eines Mixed Models: Ausgangsmodell; Schätzungen fester Parameter .....</i>   | <i>86</i> |
| <i>Tabelle 9-7: Hypothesen T-Test für unabhängige Stichproben .....</i>  | <i>86</i> |

## 1 Einleitung

Zahlreiche Pathologien der Hornhaut (Cornea), wie Hornhautdystrophien und -degenerationen, Folgen infektiöser Keratitiden oder systemischer Erkrankungen, erfordern in fortgeschrittenen Stadien oftmals eine Hornhauttransplantation [1]. Der Bedarf an Hornhauttransplantaten wächst zunehmend [2], sodass trotz kontinuierlicher Steigerung der Entnahmezahlen in Deutschland [3] weiterhin ein Mangel an Spenderhornhäuten besteht. So weisen die Autoren des Dritten Berichts der Bundesregierung über die Situation der Versorgung der Bevölkerung mit Gewebe und Gewebezubereitungen (2018) darauf hin, dass die flächendeckende Notfallversorgung mit Augenhornhäuten zwar gesichert sei, aber die zuletzt deutlich angestiegenen Wartezeiten auf eine Hornhauttransplantation auf einen Mangel an Augenhornhäuten in Deutschland hindeuteten [3]. Daher sei der Import von Augenhornhäuten aus dem Ausland erforderlich [3]. Auch für die Zukunft wird weltweit ein wachsender Bedarf an Spenderhornhäuten erwartet [4]. Zur Deckung des Bedarfes bemühen sich Augenkliniken und Hornhautbanken mit zahlreichen Methoden, wie verstärkter Öffentlichkeitsarbeit, verstärkter Kooperation zwischen Kliniken und personeller Aufstockung, um die Steigerung der Spenderzahlen [5-7]. Der große Bedarf macht es jedoch notwendig, nach weiteren Optimierungsmöglichkeiten zu suchen. Ein seit Jahren bekanntes Problem bei der Gewinnung von Spenderhornhäuten ist der hohe Anteil an Geweben, die zwar entnommen werden, jedoch nicht die Qualitätskriterien und Anforderungen für eine Transplantation erfüllen und direkt oder im Verlauf der Lagerung verworfen werden müssen. So wurden zwischen 2014 und 2016 rund 33 % aller entnommenen Augenhornhäute verworfen [8]. „Von der in den neuen Richtlinien vorgeschriebenen Dokumentation der Gründe für das Verwerfen und Verwenden der Hornhäute erhoffen sich alle Beteiligten mehr Aufschluss zu Problemen und Optimierungsmöglichkeiten beim Umgang mit Spendercorneae“, fasste das Deutsche Ärzteblatt die Situation 2014 anlässlich der damaligen Einführung der neuen Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten zusammen [9]. Die hohen Verwurfraten von nicht geeigneten Spendercorneae legen den Verdacht nahe, dass nicht alle Einflussfaktoren der Hornhautqualität bekannt sind oder bei der Auswahl der Spender berücksichtigt werden. Um eine bedarfsgerechte und ökonomische Versorgung zu ermöglichen und die begrenzten personellen, zeitlichen und finanziellen Mittel möglichst zielgenau steuern zu können, müssen die Spendereigenschaften analysiert und mögliche Einflussfaktoren auf die Hornhautqualität bestimmt werden. Gelänge es, genaue Vorhersagen über die

Qualität einer Cornea bereits vor ihrer Entnahme zu machen, könnten hohe Verwurfraten vermieden und passende Spender<sup>1</sup> zielgerichteter ausgesucht werden.

Zur Messung der Qualität der Cornea werden verschiedene Eigenschaften des Gewebes überprüft, um sicherzustellen, dass das Gewebe nach der Transplantation seine Funktion erfüllt. Die Cornea wird auch als „optisches Fenster“ [10] des Auges bezeichnet. Zentral für ihre Funktion ist daher ihre Transparenz, die unter anderem durch eine hohe Zahl an Endothelzellen gewährleistet wird [10]. Die wesentliche Ursache für ein Transplantatversagen liegt in einer geringen initialen Endothelzellendichte (ECD) [11]. Um daher als Transplantat für eine perforierende oder hintere lamellare Keratoplastik geeignet zu sein, muss die Cornea über eine ausreichende endotheliale Zelldichte und Vitalität verfügen [12]. Ein entscheidendes Kriterium bei der Freigabe einer Spenderhornhaut zur Transplantation ist daher die ausreichende ECD nach Organkultur, also direkt vor der Transplantation [12]. Die ECD der Augenhornhaut stellt somit ein unverzichtbares Qualitätskriterium zur Einschätzung der Eignung für die Transplantation dar. Neben der Frage, ob und wie stark sich spenderbezogene Eigenschaften auf die Verwendbarkeit der Augenhornhaut zur Transplantation auswirken, muss daher untersucht werden, wie sich die spenderbezogenen Eigenschaften auf die ECD der Augenhornhaut auswirken.

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, den Einfluss von spenderabhängigen und prozessbedingten Einflussfaktoren auf die ECD und die Eignung der Cornea zur Transplantation zu untersuchen. Als spenderabhängige Faktoren werden dabei das Alter, das Geschlecht und die Todesursache (kardiovaskulär/zerebrovaskulär, Malignom, Sepsis) sowie der Einfluss einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) untersucht. Zudem soll der Einfluss des Linsenstatus untersucht werden. Dieser Status verändert sich, wenn ein Spender – meist aufgrund einer altersbedingten Linsentrübung, also einer Katarakt – eine künstliche Linse erhält. Dieser Zustand wird auch als „Pseudophakie“ bezeichnet, das Vorliegen einer natürlichen Linse als „Phakie“, eine fehlende Linse als „Aphakie“. Als ablaufbedingte Faktoren wird der Einfluss von Postmortem-Intervallen, wie dem Intervall zwischen Tod des Spenders und dessen Kühlung (*Death-To-Cooling-Interval*, DCI) oder dem Intervall zwischen Tod des Spenders und Entnahme der Cornea (*Death-To-Excision-Interval*, DEI), untersucht.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollen folgende Hypothesen getestet werden: Das Alter hat einen negativen Einfluss auf die ECD. DEI hat einen negativen Einfluss auf die ECD. DCI hat einen Einfluss auf die ECD. Der Linsenstatus Pseudophakie geht mit einer geringeren ECD

---

<sup>1</sup> Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind, sofern nicht ausdrücklich erwähnt, jedoch immer alle Geschlechter.

als der Status Phakie einher. Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die ECD. Die Todesursache des Spenders hat einen Einfluss auf die ECD. Die Anwendung einer CRP hat einen Einfluss auf die ECD.

## 2 Literaturdiskussion

Verschiedene Spendereigenschaften sind bereits hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs cornealen Qualität untersucht worden. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die aktuelle Studienlage bezüglich des Einflusses jener potentiellen Einflussfaktoren auf Hornhautqualität, ECD und corneale Eignung zur Transplantation, die in dieser Arbeit untersucht werden sollen.

### 2.1 Alter

Gut erforscht ist der Einfluss des Spenderalters auf die ECD. So ist bekannt, dass das Hornhautendothel von Kindern oder Jugendlichen mit 3500–4000 Endothelzellen/mm<sup>2</sup> eine wesentlich höhere Zelldichte aufweist als diejenige eines älteren Erwachsenen von 1400–2500 Zellen/mm<sup>2</sup> [12, 13]. Studien haben gezeigt, dass der Zellverlust in der Kindheit bis zu einem Alter von 10 Jahren besonders stark voranschreitet [14]. Danach wird von einem langsameren, linearen Prozess des Zellverlustes ausgegangen [15], wobei manche Studien eine weitere Verlangsamung des Zellverlustes ab einem Alter von 40 Jahren feststellten [15]. Zahlreiche Studien, die sich mit der Qualität von Spenderhornhäuten beschäftigt haben, konnten belegen, dass das fortgeschrittene Alter mit geringerer ECD einhergeht [16-24], nur wenige konnten diesen Zusammenhang nicht nachweisen [25].

Mehrere Studien verglichen die Mittelwerte der ECD zwischen verschiedenen Altersgruppen. So berichteten Gain et al. (2002), dass Augenhornhäute von Spendern fortgeschrittenen Alters (*very old donors* ab 85 Jahren) im Vergleich zu jenen von Spendern unter 85 Jahren eine geringere initiale ECD aufwiesen (Mittelwert 2135 vs. 2336 Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ) und häufiger aufgrund von niedriger ECD verworfen werden mussten (38,0 % vs. 20,2 %,  $p = 0,001$ ), am Ende der Lagerung aber durch geringeren Zellverlust (4,2 % vs. 9,5 %,  $p = 0,022$ ) vergleichbare ECD aufwiesen [16]. Auch Krohn et al. (2005) teilten ihr Spenderkollektiv in drei Altersgruppen ein und untersuchten diese auf Unterschiede in den ECD mittels des T-Tests für unverbundene Stichproben (*unpaired t-test*). Dabei fanden sie signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen (< 51 Jahre vs. 51–72 Jahre,  $p = 0,0008$ ; 51–72 Jahre vs. > 75 Jahre,  $p < 0,0001$ ) [18]. Eine ähnliche Untersuchung führten Gavrilov et al. (2010) durch, die den Einfluss des Spenderalters auf die ECD mittels des T-Tests ermittelten. Sie berichteten, dass die ECD der Altersgruppe „älter als 80 Jahre“ signifikant niedriger lag als der Durchschnitt der anderen Altersgruppen (> 80 Jahre 2059 ± 313 Zellen/mm<sup>2</sup>, 60–79 Jahre 2140 ± 251 Zellen/mm<sup>2</sup>, 40–59 Jahre 2227 ± 246 Zellen/mm<sup>2</sup>, < 40 Jahre 2289 ± 218 Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) [23].

Galgauskas et al. (2013) untersuchten die bivariate Korrelation zwischen Alter und ECD bei Patienten ohne okuläre Vorerkrankungen, indem sie den Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelten. Die Autoren beschrieben einen starken negativen Zusammenhang zwischen Alter und ECD ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,01$ ) [17]. Auch Linke et al. testeten mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson einen möglichen Zusammenhang von Alter und ECD. Sie beschrieben einen mittelstarken negativen Zusammenhang ( $r = -0,341$ ,  $p < 0,001$ ) [26].

Verschiedene Studien arbeiteten mit logistischen Regressionen, um zu ermitteln, ob zunehmendes Alter zu einer nicht-ausreichenden ECD<sup>2</sup> führt. Kwon et al. (2016) untersuchten potentielle Risikofaktoren für eine inadäquate ECD (definiert als  $ECD < 2000$  Zellen/ $mm^2$ ). In ihrer binär logistischen Regressionsanalyse fanden sie signifikante Unterschiede in der ECD zwischen Spendern fortgeschrittenen Alters gegenüber der Altersgruppe 20–34 Jahre (Altersgruppe 65–74 Jahre Odds ratio 17,8 [CI 10,6–29,8],  $p < 0,001$ ; Altersgruppe 75–99 Jahre Odds ratio 24,6 [CI 14,5–41,61];  $p < 0,001$ ) [19]. Armitage et al. (2014) testeten mittels einer logistischen Regression, ob das Alter die Wahrscheinlichkeit (*likelihood*) einer  $ECD < 2500$  Zellen/ $mm^2$  erhöht. Dabei stieg die Wahrscheinlichkeit einer  $ECD < 2500$  Zellen/ $mm^2$  mit zunehmendem Alter signifikant an: Der prozentuale Anteil von Corneae mit  $ECD < 2500$  Zellen/ $mm^2$  erhöhte sich mit jeder Altersgruppe (0–39 Jahre, 40–59 Jahre, 60–79 Jahre, 80 Jahre und älter) und in jeder Altersgruppe in Bezug zur jüngsten Altersgruppe war dieser Unterschied signifikant (jeweils  $p < 0,0001$ ) [21].

McGlumphy et al. (2018) fanden in ihrer multiplen linearen Regressionsanalyse einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Alter und ECD ( $\beta = -5,16$  [-5,7; -4,6],  $SE = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ) [22]. Inoue et al. (2002) wählten ein besonderes Patientenkollektiv für ihre Studie. Sie untersuchten Kataraktpatienten vor ihrer Operation, um den Einfluss des Alters auf die ECD zu überprüfen. Ihre schrittweise multiple Regressionsanalyse ergab, dass das Alter in diesem Kollektiv einen signifikanten, negativen Einfluss auf die ECD ausübte ( $r = -0,201$ ,  $p < 0,001$ ) [20].

Zu den wenigen Studien, die keinen Einfluss des Alters auf die ECD oder die corneale Verwendbarkeit feststellen konnten, gehört jene von Snellingen et al. (2001), welche die durchschnittliche ECD zwischen verschiedenen Altersgruppen (*mean arithmetic differences*) bei Kataraktpatienten aus Südasien (*South Asia*) verglichen. Sie beschrieben, dass in dieser Population keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen auftraten (40–49 Jahre

---

<sup>2</sup> Die Definition für eine inadäquate ECD variiert dabei zwischen den untersuchten Studien, üblicherweise wird ein ECD-Wert als Grenze für eine inadäquate ECD festgelegt. Die jeweiligen Definitionen werden bei den untersuchten Studien genannt.

2780 ± 340 Zellen/mm<sup>2</sup>, 50–59 Jahre 2715 ± 342 Zellen/mm<sup>2</sup>, 60–69 Jahre 2729 ± 380 Zellen/mm<sup>2</sup>, 70–75 Jahre 2684 ± 361 Zellen/mm<sup>2</sup>, p = 0,12) [25].

Die ECD gilt als wichtigster Surrogatmarker zur Einschätzung der cornealen Qualität [19], weshalb er im Rahmen dieser Arbeit als solcher maßgeblich betrachtet wird. Der Vollständigkeit halber soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass die ECD nicht die einzige corneale Eigenschaft ist, die Veränderungen durch das Alter unterliegt und diagnostisch bedeutsam ist [17]. Galgauskas et al. untersuchten neben der ECD auch die corneale Dicke (*central corneal thickness*, CCT) und weitere corneale Eigenschaften wie beispielsweise die durchschnittliche corneale Zellgröße auf einen potentiellen Einfluss durch das Probandenalter hin [17]. Während sie in Bezug auf die Zellgröße keinen statistisch signifikanten altersbedingten Einfluss feststellen konnten, gelang ihnen der Nachweis, dass die corneale Dicke mit dem Alter abnahm, die CCT also bei älteren Probanden niedriger lag als bei jüngeren Probanden [17]. Der Einfluss des Alters auf die CCT war jedoch nicht so ausgeprägt wie der Einfluss des Alters auf die ECD [17].

In Deutschland gibt es derzeit keine Altersgrenze in Bezug auf die Hornhautspende [27]. Da bekannt ist, dass das Spenderalter, bedingt durch den demografischen Wandel, im Durchschnitt zunimmt [28] und voraussichtlich weiter ansteigen wird [28], ist die Betrachtung von alten und sehr alten Spendern von besonderer Bedeutung. Zudem ist bekannt, dass Transplantate von älteren Spendern bei dem *Descemet membrane endothelial keratoplasty* (DMEK)-Verfahren breitere Rollen bilden und sich daher einfacher und schneller in der Vorderkammer entfalten lassen, was auf ihre geringere Elastizität zurückgeführt wird. Die Transplantate älterer Spender sind daher besser für die technische Durchführung des DMEK-Verfahrens geeignet als jene von jüngeren Spendern [29, 30], obwohl die postoperativen Ergebnisse zwischen jüngeren und älteren Spendern vergleichbar sind [30].

Dass ein Einfluss des Alters auf die ECD besteht, erscheint anhand der vorliegenden Studienlage unstrittig. Wie aufgrund der obigen Ergebnisse verschiedener Studien ersichtlich wird, gibt es darüber hinaus bereits Studien, welche die Stärke des Einflusses einzuschätzen versuchen. Interessant und für den Gesamtprozess der Augenhornhautentnahme relevant wäre es jedoch, den Einfluss des Alters auf die ECD zu beziffern, um festzustellen, wie hoch der Verlust an Zellen konkret ist. Aufschlussreich wäre zudem das Einbeziehen anderer potentieller Einflussfaktoren, um abzuschätzen, wie stark sich der Einfluss des Alters in Kombination mit anderen Faktoren auf die ECD und somit die corneale Qualität auswirkt. Wie die Literaturdiskussion gezeigt hat, wurde bereits festgestellt, dass das Alter die Wahrscheinlichkeit für eine „inadäquate“, also reduzierte ECD erhöht. Ob und in welchem Ausmaß das Alter jedoch auch die Eignung der Cornea zur Transplantation einschränkt, sollte überprüft werden. Hier ist

die Zusammenschau mit anderen Einflussfaktoren notwendig, um die Stärke des Einflusses einzuordnen.

## 2.2 Geschlecht

Die Erforschung und Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Diagnose, Pathogenese, Therapie und Prävention von Erkrankungen hat in den vergangenen Jahren zugenommen und wird zunehmend als wichtiger Bestandteil der medizinischen Versorgung betrachtet und eingefordert [31]. Auch in Bezug auf die Hornhautspende stellt sich die Frage, ob bezüglich der Qualität der Spenderhornhaut geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen, die die ECD oder die Transplantateignung beeinflussen. Als möglicher Grund für potentielle Unterschiede wird ein hormonbedingter Effekt diskutiert [32].

Hinweise dafür, dass Augenhornhäute von Spenderinnen höhere ECD aufweisen könnten, liefern Studien, welche an Empfängern von Hornhauttransplantaten durchgeführt wurden. Lass et al. (2011) untersuchten die ECD von transplantierten Hornhäuten im Zeitraum von 5 Jahren nach der Transplantation und forschten nach einem Zusammenhang zwischen Geschlecht des Spenders und der ECD mit einer multivariaten Regressionsanalyse. Sie berichteten über signifikant höhere ECD bei Frauen im Verlauf der Studie ( $p = 0,004$ ) [32]. Jedoch können aus Studien an Empfängerhornhäuten nicht grundsätzlich Aussagen über Spenderhornhäute abgeleitet werden, da es sich bei transplantierten Hornhäuten um Gewebe handelt, bei denen eine Mindestqualität durch vorherige Testung mit großer Sicherheit gegeben ist. Es handelt sich somit um eine „Positivauswahl“ aller entnommenen Hornhäute, für die andere Effekte gelten könnten. Allerdings bestätigen zwei weitere Studien, die sich mit geschlechtsbedingten Unterschieden in den ECD beschäftigten, eine höhere ECD bei Frauen. Snellingen et al. (2001) untersuchten die Unterschiede der ECD zwischen weiblichen und männlichen Kataraktpatienten ohne corneale Erkrankung in Südasien (*South Asia*). Frauen verfügten demnach über eine 2,9 % höhere ECD als Männer ( $p = 0,0001$ ) [25]. Auch Higa et al. (2010) führten eine Studie an asiatischen Probanden durch. Sie untersuchten alle Einwohner der japanischen Insel Kumejima mit Alter ab 40 Jahren auf Unterschiede in der ECD zwischen verschiedenen Gruppen. Sie stellten nach Alterskorrektur statistisch signifikant höhere ECD bei Frauen im Vergleich zu Männern fest (*female*  $2959 \pm 389$  Zellen/ $\text{mm}^2$ , *male*  $2927 \pm 385$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ,  $p = 0,001$ ) [33].

Ähnliche Studien kamen jedoch zu einem anderen Ergebnis. Inoue et al. (2002) fanden mit ihrer schrittweisen multiplen Regression keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Geschlecht und der ECD bei Kataraktpatienten vor ihrer Kataraktoperation [20]. Galgauskas et

al. (2013) untersuchten Patienten ohne okuläre Vorerkrankungen und verglichen die durchschnittliche ECD zwischen den Geschlechtern mittels eines T-Tests und konnten keinen signifikanten Unterschied nachweisen ( $p > 0,05$ ) [17]. Mehrere Studien, die an Spenderhornhäuten durchgeführt wurden, konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Spenders und der ECD nachweisen. McGlumphy et al. (2018) fanden in einer multiplen linearen Regressionsanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Geschlecht des Spenders und der ECD (Unterschied männlich vs. weiblich:  $2,86 \text{ Zellen/mm}^2$ ,  $p = 0,57$ ) [22]. Kwon et al. (2016) ermittelten mit dem unabhängigen T-Test zwar einen signifikanten Unterschied in der ECD zwischen Männern und Frauen (männlich  $2574 \pm 419 \text{ Zellen/mm}^2$ , weiblich  $2561 \pm 433 \text{ Zellen/mm}^2$ ,  $p = 0,011$ ), in ihrer anschließenden multiplen linearen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung weiterer Faktoren ergab sich jedoch kein Hinweis für eine Beeinflussung der ECD durch das Geschlecht des Spenders ( $p = 0,367$ ) [19].

Aufgrund der bisherigen Studienlage ist der Einfluss des Geschlechts auf die ECD weiter ungewiss. Daher ist es für unser Spenderkollektiv interessant zu überprüfen, ob es einen Einfluss durch das Geschlecht besteht und ob die ECD von Frauen, wie durch die bisherige Forschung angedeutet, tatsächlich höher liegen könnte. Falls ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestünde, wäre die Stärke des Effekts im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren von Interesse.

### **2.3 Linsenstatus**

Eine Operation am Auge, zum Beispiel aufgrund einer Katarakt, stellt derzeit in Deutschland keine Kontraindikation für eine Hornhautspende dar (vgl. [27]). Dennoch handelt es sich bei einer solchen Operation um einen Eingriff, der die Beschaffenheit der Cornea potentiell beeinträchtigen kann. Ein Patient mit einer künstlichen Linse (Pseudophakie) oder fehlender Linse (Aphakie) könnte dementsprechend über eine schlechtere Hornhautqualität verfügen als ein Patient mit natürlicher Linse (Phakie). Der Zusammenhang zwischen dem Linsenstatus des Spenders und dessen Wirkung auf die Cornea wird schon seit den 1970er Jahren untersucht. Sugar et al. (1978) führten eine Studie durch, in der sie die ECD von Patienten untersuchten, die eine einseitige Linsenimplantation erhalten hatten. Im Vergleich beider Augen, der zwischen 1–19 Monaten postoperativ erfolgte, lag die ECD auf dem versorgten Auge im Vergleich zum nicht operierten Auge im Durchschnitt um 39,5 % niedriger [34]. Allerdings ist dabei zu beachten, dass in der Studie zur Kataraktentfernung die intrakapsuläre Kryoextraktion eingesetzt wurde [34], die damals die Methode der Wahl darstellte und zu deren Durchführung ein

großer oberer Hornhautschnitt gehörte [35]. Diese und weitere Studien mit ähnlichen Ergebnissen [36] führten dazu, dass Augenhornhäute von pseudophaken Spenderaugen in den USA bis in die 90er Jahre hinein durch die *Eye Banking Association of America* nicht für die Hornhautspende zugelassen wurden [37]. Seit einigen Jahrzehnten werden Kataraktpatienten mit einer anderen Technik, der extrakapsulären Kataraktextraktion, operiert [35]. Ab den Neunzigerjahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die eine Beeinträchtigung der ECD durch einen pseudophaken Linsenstatus erneut betrachteten. Viele dieser Studien kamen zu dem Schluss, dass die ECD von phaken und pseudophaken Augen unter den veränderten Umständen weniger unterschiedlich sei als bisher. Johnston et al. (1997) fanden beispielsweise mittels eines T-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geweben von pseudophaken und phaken Augen (pseudophak  $2495 \pm 438$  Zellen/mm<sup>2</sup>, phak  $2576 \pm 264$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p = 0,52$ ) [37]. Meier et al. (2002) verwendeten den T-Test für ihre In-vitro-Analyse eines potentiellen Unterschieds der ECD zwischen Augenhornhäuten von phaken und pseudophaken (*posterior chamber intraocular lens*) nach einwöchiger (Gruppe A) und zweiwöchiger (Gruppe B) Organkultur. In beiden Versuchsgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Geweben von pseudophaken Augen und den phaken Kontrollen (Gruppe A: pseudophak  $2155 \pm 529$  Zellen/mm<sup>2</sup>, phak  $2118 \pm 529$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p = 0,85$ ; Gruppe B: pseudophak  $1922 \pm 391$  Zellen/mm<sup>2</sup>, phak  $2205 \pm 579$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p = 0,21$ ) [38].

Heutzutage stellt Pseudophakie – wie eingangs erwähnt – bei ausreichender ECD keine Kontraindikation für eine Hornhautspende dar [27]. Es stellt sich angesichts vieler Hornhäute mit mangelhafter ECD jedoch die Frage, ob der Linsenstatus des Spenders die Gewebequalität signifikant mindert und in der Folge ein höherer Anteil an entnommenen Corneae verworfen werden muss. In jüngeren Studien gibt es Hinweise darauf, dass auch moderne Verfahren zu endothelialen Hornhautschäden führen<sup>3</sup>: Schaub et al. (2017) verglichen die ECD von Spenderhornhäuten von pseudophaken mit der ECD von phaken Geweben. Sie fanden signifikante Unterschiede der durchschnittlichen ECD zwischen beiden Gruppen (phak:  $2936 \pm 262$  Zellen/mm<sup>2</sup>, pseudophak:  $2645 \pm 200$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) [39]. Chen et al. (2016) untersuchten den Einfluss von Pseudophakie und Diabetes auf die Spender-ECD. Mittels ihres *Mixed-Effects*-Modells stellten sie fest, dass sowohl bei Spendern mit als auch ohne Diabetes die ECD von pseudophaken Augen signifikant niedriger lag als bei Augenhornhäuten von phaken Augen (phak, kein Diabetes:  $2642 \pm 4$  Zellen/mm<sup>2</sup>; phak, Diabetes  $2584 \pm 5$  Zellen/mm<sup>2</sup>; pseudophak, kein Diabetes  $2396 \pm 12$  Zellen/mm<sup>2</sup>; pseudophak, Diabetes  $2269 \pm 1$  Zellen/mm<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) [40]. Der Effekt blieb für die Gruppe der Spender über 61 Jahren auch signifikant, nachdem das Alter als Faktor einbezogen wurde [41]. Kwon et al. (2016) untersuchten mit

---

<sup>3</sup> Zwar wird in den vorliegenden Studien die Operationstechnik nicht erfasst, es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Großteil der jetzigen Spender bereits mit modernen Verfahren operiert wurde.

einer multiplen logistischen Regression den potentiellen Zusammenhang zwischen einer Kataraktoperation und der Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten ECD ( $< 2000$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ). Sie berichteten von einer 4,3-fach höheren Chance (Odds ratio) einer inadäquaten ECD bei pseudophaken im Vergleich zu phaken Spendern (CI 4,0–4,8;  $p < 0,001$ ) [19].

Der Endothelzellverlust von pseudophaken Corneae durch moderne Verfahren wird unter anderem durch die Phakoemulsifikation erklärt [42], die heutzutage zur Entfernung des Linsenkerns überwiegend eingesetzt wird [35]. Bei diesem Verfahren wird der Linsenkern mittels Hochfrequenzultraschall zertrümmert und anschließend abgesaugt [35]. Verschiedene Studien berichteten von einem schädigenden Einfluss von Faktoren, die mit der Phakoemulsifikation einhergehen können. So wurde über endotheliale Schäden im Zusammenhang mit einer Überdosis Ultraschallenergie, Luftbläschen oder einem lokalen Temperaturanstieg berichtet [43].

Da das Hornhautendothel nur sehr eingeschränkt regenerationsfähig ist [10], liegt die Schlussfolgerung nahe, dass sich eine Operation mit zu erwartendem Endothelzellverlust negativ auf die spätere Eignung der Cornea für die Transplantation auswirkt. Aus anderen Hornhautbanken ist bekannt, dass Pseudophakie zu einem höheren Anteil an verworfenen Hornhäuten führt [44]. Allerdings ist zu beachten, dass fortgeschrittenes Alter mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Katarakt einhergeht [45] und somit ebenfalls zu einem höheren Vorkommen der Pseudophakie führt, weshalb das Alter mitverantwortlich für die höhere Verwurfrate sein könnte. Es bleibt also zu klären, wie stark der Effekt ist, den der pseudophake Linsenstatus auf die Eignung der Cornea zur Transplantation ausübt, insbesondere im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren, wie dem Spenderalter, und welche Schlussfolgerungen sich daraus für die praktische Anwendung und die Empfehlung zur Entnahme ergeben.

## 2.4 Todesursache

Die Todesursache ist ein wichtiger Faktor in Bezug auf Infektionskrankheiten oder andere Erkrankungen, die eine absolute Kontraindikation für die Hornhautspende darstellen. Es ist jedoch denkbar, dass sich ein verlängerter Sterbeprozess durch eine chronische Krankheit anders als ein spontaner, schnell eintretender Tod auf die Qualität der Hornhaut des Patienten und späteren potentiellen Spenders auswirkt. Anlass zu dieser Vermutung gab die experimentelle Forschung von Redbrake et al. (1994), in der sie den Einfluss unterschiedlicher Todesursachen auf den Metabolismus der Cornea untersuchten. Dazu maß die Arbeitsgruppe den Gehalt an ATP, ADP, Glukose und Laktat in Stroma und Endothel von 30 Corneae. Sie entdeckten, dass Corneae von Spendern, die eines plötzlichen Todes, beispielsweise durch einen

Herzinfarkt, gestorben waren, über eine bessere metabolische Situation verfügten als Patienten, die an einem Krebsleiden oder einer Sepsis gestorben waren [46]. Krohn et al. (2005) wiesen mittels des *unpaired t-test* posthum signifikant niedrigere Endothelzellzahlen bei Corneae von Krebspatienten im Vergleich zu Herzinfarkt-, Lungenembolie- oder Schlaganfallpatienten nach (Todesursache Krebs:  $2677 \pm 343$  Zellen/mm<sup>2</sup>, Todesursache Myokardinfarkt:  $2741 \pm 367$  Zellen/mm<sup>2</sup>, andere Erkrankungen:  $2713 \pm 337$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ). Sie stellten daher die Vermutung auf, dass chronische, langanhaltende Erkrankungen wie Krebs die Endothelzellzahl signifikant beeinflussen [18]. Scherer (2018) forschte nach einem potentiellen Zusammenhang zwischen ECD und Todesursache mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Dazu ermittelte er die länderspezifischen erkrankungsbezogenen Mortalitätsraten und den gewichteten Durchschnitt der ECD (*weighted mean ECD*) und überprüfte diese auf eine mögliche Korrelation. Er entdeckte eine signifikant negative Korrelation ECD und KHK ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,011$ ), Hypertension ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,033$ ) und kardiologischen Erkrankungen (*all-cause cardiac disease*) ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,019$ ). Für andere chronische Erkrankungen wie Lungen- oder Pankreaskarzinome konnte er keinen Zusammenhang zu einer Veränderung der ECD nachweisen [47]. Spelsberg et al. (2002) beschrieben eine höhere Transplantat-Verwurfsrate bei Spendern, die an einer Sepsis gestorben waren als bei nicht-septischen Spendern, der Unterschied war im  $\chi^2$ -Test statistisch signifikant (verworfen, septisch 50 %; verworfen, nicht septisch 34 %,  $p < 0,001$ ) [48].

Anderen Studien gelang kein Nachweis eines Einflusses der Todesursache oder einer chronischen Erkrankung auf die corneale Qualität. Redbrake et al. (1995) berichteten von ihrer klinischen Folgestudie, dass die Todesursache (plötzlicher Tod, Tumor, Sepsis, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus) keinen Einfluss auf die ECD hatte (plötzlicher Tod:  $3156 \pm 202$  Zellen/mm<sup>2</sup>, Karzinom:  $3260 \pm 237$  Zellen/mm<sup>2</sup>, Sepsis:  $2990 \pm 253$  Zellen/mm<sup>2</sup>). Auch Chemotherapie und Bestrahlung zeigten keinen Einfluss [49]. Gavrillov et al. (2010) konnten mit einer logistischen Regressionsanalyse keinen Zusammenhang zwischen der Todesursache des Spenders (u.a. kardiale Ursachen, Krebs, Infektion) und den verschiedenen Gründen für den Ausschluss von Augenhornhäuten nachweisen [23]. Zu diesem Schluss kamen auch Armitage et al. (2014), die mit einer logistischen Regressionsanalyse keinen Zusammenhang zwischen der Todesursache des Spenders (u.a. kardiale Ursachen, Krebs, Infektion) und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit (*likelihood*) einer cornealen ECD  $< 2500$  Zellen/mm<sup>2</sup> nachweisen konnten [21].

## 2.5 Postmortem-Intervalle

In der Literatur finden sich zahlreiche Bezeichnungen für Zeitintervalle, die Prozesse im Zusammenhang mit der Entnahme der Cornea beschreiben. So sprechen Slettedal et al. (2008) von „*postmortem time*“ und meinen damit die Zeit zwischen Tod des Spenders und Konservierung (*preservation*) [50]; Margo et al. (2017) bezeichnen diesen Zeitraum als „*death-to-preservation-time*“ [51]; Parekh et al. (2013) sprechen vom „*postmortem interval*“ und definieren so die Zeit zwischen dem Tod des Spenders und der Entnahme des okulären Gewebes [52]. Sehr verbreitet ist der Begriff „DEI“. Boehringer et al. bezeichnen so das *death-to-excision time interval* [53], das heißt die Zeit zwischen dem Tod des Spenders und der Entnahme der Augenhornhaut. Eine sehr ähnliche Bezeichnung ist die „*death-to-enucleation time*“, die das Zeitintervall bis zur Entnahme des Augenbulbus beschreibt [21].

In der folgenden Literaturdiskussion wird der Begriff „Postmortem-Intervalle“ entsprechend der Aussage der zitierten Autoren verwendet. Im weiteren Verlauf (Methoden, Ergebnisse, Diskussion) wird der Begriff zusammenfassend für die hier untersuchten Intervalle, das heißt dem Intervall zwischen Tod des Spenders und der Bulbus Explantation/Exzision der Cornea (*Death-To-Explantation-Interval*, DEI) und dem Intervall zwischen dem Tod des Spenders und dem Zeitpunkt der Kühlung seines Leichnams (*Death-To-Cooling-Interval*, DCI) angewendet.

### 2.5.1 Death-To-Explantation-Interval (DEI)

Die Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank (2014) beschränkt die maximale Zeit zwischen Tod und Bulbus Explantation/Exzision der Cornea für organkultivierte Augenhornhäute auf 72 Stunden [27]. Europaweit gibt es keine einheitliche Vorschrift. Die *European Eye Bank Association* empfiehlt in ihren *Minimum Medical Standards* lediglich, die Postmortem-Intervalle so kurz wie möglich zu halten [54]. Obwohl viele Richtlinien keine Vorschriften bezüglich einer maximalen DEI vorgeben [55], liegen die tatsächlichen Intervalle in anderen Ländern weit unter den in Deutschland üblichen Vorgaben. Für die *Cornea Donor Study* wurden beispielsweise ausschließlich Augenhornhäute mit einer Verarbeitungszeit (*death to preservation time*) unter 12 Stunden (Kühlung des Körpers/der Augen) beziehungsweise unter 8 Stunden (keine Kühlung) eingeschlossen [56]. In Großbritannien (UK) beschränkt die Richtlinie (*Guideline for the Blood Transfusion Services*) DEI auf maximal 24 Stunden [57].

Hinweise auf die Verschlechterung der ECD mit zunehmender Dauer nach dem Tod des Spenders gibt eine Studie, die an Empfängern von Hornhäuten durchgeführt wurde. Das lineare Regressionsmodell von Boehringer et al. (2002) zeigte einen negativen linearen Effekt von DEI ( $\beta = -0,324$ ;  $p = 0,014$ ) auf die ECD nach perforierender Keratoplastik [53]. Aussagen von

Studien an Empfängern von Hornhäuten sind nicht ohne weiteres auf Spenderhornhäute übertragbar, da es sich bei transplantierten Corneae um eine „Positivauswahl“ aller entnommenen Hornhäute, also eine andere Grundgesamtheit handelt, für die andere Annahmen gelten könnten (vgl. Abschnitt 2.2). Jedoch finden sich auch bei Linke et al. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen DEI und ECD. In ihrer retrospektiven Analyse von Spenderdaten zeigte sich, dass zunehmende DEI schwach, aber statistisch signifikant mit niedriger ECD assoziiert war (Pearsons-Korrelationskoeffizient  $r = -0,077$ ;  $p < 0,001$ ) [26]. Da die Autoren jedoch zusätzlich eine Korrelation von DEI und dem Alter des Spenders feststellten ( $r = 0,143$ ,  $p < 0,001$ ), schrieben sie diesen Effekt eher dem Anstieg des Spenderalters zu [26].

Andere Studien fanden keine Hinweise auf einen statistisch signifikanten Einfluss von DEI. Armitage et al. (2014) führten eine logistische Regression durch, um zu testen, ob verschiedene Postmortem-Intervalle die Eignung für die perforierende Keratoplastik beeinflussen (Eignung bei  $ECD > 2200$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ). Sie berichteten, dass die Zeit vom Tod bis zur E nukleation ( $p = 0,9$ ) und die Zeit von der E nukleation bis zur weiteren Prozessierung ( $p = 0,3$ ) keinen Einfluss auf die Eignung für die Transplantation hatte [21]. Gavrillov et al. (2010) untersuchten mittels einer multivariaten Regressionsanalyse den Einfluss der Zeit zwischen Tod und Gewebeentnahme (*death to tissue retrieval time*) auf das Risiko für ein inadäquates Endothel (*inadequate endothelium*<sup>4</sup>), wobei sie die Odds Ratio für die Gruppen 6–12 h und  $> 12$  h in den Vergleich zu Dauern  $< 6$  h ermittelten. Für keine der Gruppen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (6–12 h: OR 1,02 [0,81–1,31],  $p = 0,81$ ;  $> 12$  h: OR 0,85 [0,62–1,05],  $p = 0,11$ ) [23]. Parekh et al. (2012) konnten mittels ihrer multiplen Regression keinen Effekt auf den prozentualen Endothelzellverlust im Rahmen der Lagerung durch postmortale Intervalle  $\geq 10$  Stunden feststellen ( $\beta = -0,08$ , SE: 0,39,  $p = 0,83$ ) [52].

Zusammenfassend sind die Ergebnisse bezüglich eines potentiellen Einflusses des DEI durchaus unterschiedlich. Ein entsprechender Zusammenhang zwischen DEI und ECD oder cornealer Eignung für die Transplantation ist daher zwar wahrscheinlich, aber nicht sicher. In dieser Studie soll daher überprüft werden, ob für das zu untersuchende Spenderkollektiv ein entsprechender negativer Einfluss des DEI auf die corneale ECD und Eignung zur Transplantation besteht. Interessant wäre auch die Ermittlung der Einflussstärke eines potentiellen Effektes auf die ECD und Verwendbarkeit der Augenhornhaut im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren.

---

<sup>4</sup> Das Paper definiert diese Kategorie nicht näher, beispielsweise durch eine Zellzahl als Grenzwert.

## 2.5.2 Death-To-Cooling-Interval (DCI)

Verschiedene Postmortem-Intervalle waren bereits häufiger Gegenstand von statistischen Fragestellungen in Bezug auf die corneale Qualität und Eignung zur Transplantation (s. Abschnitt 2.5). In dieser Studie soll der Zeitraum zwischen dem Tod des Spenders und der Kühlung des Leichnams untersucht werden. In Anlehnung an das DEI – *Death-To-Excision/Explantation-Interval* – wurde in dieser Studie der Begriff DCI – *Death-To-Cooling-Interval* – für die Beschreibung dieses Intervalls verwendet.

Die Online-Datenbank Pubmed [58] wurde mit den folgenden Begriffen durchsucht: Die Suchterme „cornea AND ECD AND cool\*“, „cornea AND ECD AND refrigerat\*“, „cornea AND postmortem AND interval“, „cornea AND postmortem AND time AND transplantation“, „cornea AND donor AND death AND interval“, „cornea AND donor AND death AND time AND refrigerat\*“, „cornea AND donor AND death AND time AND cool\*“ und „cornea AND donor AND death AND time AND ECD“ erbrachten dabei keinen Hinweis auf Studien, die das Intervall zwischen Tod des Spenders und der Kühlung des Leichnams und seinen potentiellen Zusammenhang mit der ECD oder der cornealen Eignung zur Transplantation untersuchen.

Das Intervall zwischen Tod des Spenders und der Kühlung des Leichnams stellt jenen Zeitraum dar, in dem (noch) keine Kühlung stattfindet. Zur Einschätzung, welche Auswirkungen eine frühzeitige Kühlung im Vergleich zu einer verzögerten Kühlung hätte, stellt sich die Frage, ob sich die Kühlung des Spenders anders als das Vorliegen der Raumtemperatur auf die Qualität der Augenhornhaut auswirkt. McKinnon et al. führten 1976 eine Studie durch, in der sie den Einfluss der Zeit zwischen Tod des Individuums und Explantation des Bulbus auf die corneale Qualität an Kaninchen untersuchten. Die Kadaver wurden bei Raumtemperatur gelagert und jeweils ein Auge direkt nach dem Tod und das zweite bis zu 4 Stunden später entnommen. Die corneale Qualität wurde anhand der Abnahme der Hornhautdicke über die Zeit nach Entnahme bestimmt, die Autoren zogen dabei die corneale Dicke als Indexmarker für die endotheliale Funktion heran (die ECD wurde nicht separat bestimmt). Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass der Verbleib der Gewebe im Kadaver während der Lagerung schädlich für das Spendermaterial sei [59]. Sie berichteten außerdem von einer Studie mit menschlichen Hornhautspendern, bei denen eine geringere endotheliale Destruktion bei gekühlten Leichnamen bei 4 °C im Vergleich zur Lagerung der Leichname bei Raumtemperatur gezeigt worden sei<sup>5</sup> [59].

---

<sup>5</sup> Originalquelle (Harris 1973) nicht auffindbar, Aussage zitiert nach [59] (Originalquelle: Harris RB: Eye bank shipping container, Results by Polack FM (discussion), in: Capella JA, Edelhauser HF, Van Horn DL: Corneal Preservation, Springfield, Ill, Charles C. Thomas 1973)

Aufgrund der wenigen und vergleichsweise weit zurückliegenden Ergebnisse der Literaturrecherche stellt sich in Bezug auf das Intervall zwischen dem Tod des Spenders und dem Beginn der Kühlung die Frage, ob ein schnellerer Beginn der Kühlung – also ein kürzeres Intervall – tatsächlich die ECD der Cornea und deren Eignung zur Transplantation durch frühzeitige kältebedingte Konservierung verbessern könnte. Falls sich ein entsprechender Einfluss bestätigen sollte, ist dessen Einflussstärke im Vergleich zu den anderen Variablen einzuschätzen.

## **2.6 Kardiopulmonale Reanimation (cardiopulmonary resuscitation, CPR)**

Die Durchführung einer CPR könnte Einfluss auf die ECD und die corneale Verwendbarkeit haben. Beispielsweise wäre erhöhter oxidativer Stress im Rahmen des ursächlichen Ereignisses als negativer Einflussfaktor denkbar. Wie im Abschnitt 2.4 (Todesursachen) bereits erwähnt, ist ebenfalls denkbar, dass sich ein verlängerter Sterbeprozess durch eine chronische Krankheit anders als ein spontaner, schnell eintretender Tod auf die Qualität der Hornhaut des Patienten und späteren Spenders auswirken (vgl. Literaturdiskussion: Todesursachen, Abschnitt 2.4). Die Meta-Datenbank Pubmed [58] wurde auf Studien, die sich mit dem Einfluss der CPR auf die ECD befassten, untersucht. Die Suchbegriffe „cornea AND CPR“, „cornea AND cardiopulmonal resuscitation“, „endothelial cell density AND CPR“, „endothelial cell density AND cardiopulmonal resuscitation“ erbrachten dabei keine relevanten Ergebnisse. Es ist somit davon auszugehen, dass es sich im Rahmen dieser Arbeit um die erste Untersuchung dieses potentiellen Zusammenhangs handelt.

Falls die Durchführung einer CPR einen Einfluss auf die ECD hätte, stellt sich die Frage, ob dies die ECD und die Eignung der Cornea zur Transplantation, wie vermutet, negativ beeinflusst und wie stark sich der Einfluss auf ECD und corneale Verwendbarkeit im Vergleich mit anderen Variablen darstellt.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign/Kennzahlen

Diese Untersuchung wurde als retrospektive Kohortenstudie angelegt. Sie umfasst einen Zeitraum von drei Jahren (2014–2016).

Im Rahmen der Spendergewinnung kooperierte die Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz im betrachteten Zeitraum mit neun Krankenhäusern und Institutionen (s. Tabelle 3-1). Die Zusammenarbeit beinhaltete dabei neben dem gegenseitigen Informationsaustausch die Vermittlung von potentiellen Spendern nach entsprechend festgelegten Kriterien, damit anschließend eine Prüfung der Eignung (s. Abschnitt 3.3) für eine Entnahme durch Mitarbeiter der Hornhautbank erfolgen konnte.

*Tabelle 3-1. Kooperationspartner der Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz zur Spendergewinnung für die Hornhautspende (2014–2016)*

---

|  |
|--|
| Universitätsmedizin Mainz  |
| Westpfalz-Klinikum, Standort Kaiserslautern                        |
| Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein                           |
| Katholisches Klinikum Mainz  |
| Diakonie Krankenhaus Bad Kreuznach                                 |
| Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz                              |
| Anatomisches Institut Mainz (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) |
| Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)                       |
| Gesellschaft für Transplantationsmedizin (GTM-V gGmbH) Rostock     |

---

#### 3.2 Einwilligung

Das deutsche Transplantationsgesetz (TPG) bestimmt, dass Augenhornhäute nur nach Einwilligung des Spenders zu Lebzeiten oder nach Zustimmung der nächsten Angehörigen entnommen werden dürfen (TPG §§ 3, 4) [60-62]. Das Einverständnis wurde nach Prüfung der Ausschlusskriterien durch Ärzte der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz von den Angehörigen eingeholt und schriftlich dokumentiert. Die Aufbewahrungsfrist für die Dokumentation beträgt 30 Jahre (TPG § 15(1)) [62, 63].

### **3.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien für die Hornhautspende**

Die Anforderungen an die Qualität der Spendercorneae sollen die Sicherheit der Transplantat-Empfänger gewährleisten. Sie werden maßgeblich von den Richtlinien zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank [62] bestimmt. Die Verhinderung einer Infektionsübertragung auf den Empfänger ist dabei ein wichtiges Kriterium, aber auch die funktionelle und morphologische Qualität der Cornea soll sichergestellt werden. Aus dieser Intention ergeben sich zahlreiche Faktoren, die bezüglich der Spender und ihrer Cornea zu beachten sind (s. Tabelle 3-2).

Informationen zu Erkrankungen, potentiellen Kontraindikationen und der Todesursache der potentiellen Spender wurden durch Mitarbeiter der Hornhautbank, Assistenzärzte der Augenklinik der Universitätsmedizin und durch die behandelnden Ärzte der potentiellen Spender zusammengetragen. Koordiniert wurde dieser Prozess durch die Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz: Dazu wurden zunächst Informationen zur medizinischen Vorgeschichte des potentiellen Spenders sowie etwaige Kontraindikationen durch einen Koordinator der Hornhautbank telefonisch auf Stationen bei den behandelnden Ärzten erfragt. Bestanden demnach keine Kontraindikationen, hielten diese die spenderbezogenen Informationen zu einem späteren Zeitpunkt mittels eines Anamnesebogens schriftlich fest. Zeigten sich die Angehörigen des Verstorbenen gegenüber einer Hornhautentnahme aufgeschlossen, wurde mit diesen ein Aufklärungsgespräch durch Ärzte der Augenklinik geführt. Abschließend bestätigte dieser Arzt mit seiner Unterschrift, dass die Voraussetzungen für eine Spende aus medizinischer Sicht erfüllt wurden.

Zum Ausschluss einer infektiösen systemischen Erkrankung (vgl. Tabelle 3-2) wurde darüber hinaus vom Spender eine Blutprobe benötigt, die im Labor der Universitätsmedizin Mainz untersucht wurde. Falls in der entnehmenden Klinik oder im Labor der Universitätsmedizin keine Rückstellprobe des Patientenblutes mehr vorlag, wurde im Anschluss an die Corneaentnahme zusätzlich eine Blutentnahme post mortem durchgeführt.

### **3.4 Hornhautentnahme<sup>6</sup>**

Es werden zwei Techniken zur Entnahme der Augenhornhäute unterschieden. Die In-situ-Exzision der sclerocornealen Scheibe und die Enukleation mit anschließender Entnahme der

---

<sup>6</sup> Die Beschreibung der Entnahme orientiert sich am klinikinternen Merkblatt „Ablauf Hornhautentnahme“ der Hornhautbank Mainz, erstellt durch Frau I. Vachtel, persönliche Rücksprache mit Mitarbeitern der Hornhautbank Mainz sowie der persönlichen Anschauung

sclerocornealen Scheibe unter der sterilen Werkbank in der Hornhautbank, wobei die E nukleation in unserer Hornhautbank nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt wird.

*Tabelle 3-2. Ausschlusskriterien für Spenderhornhäute der Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in der Augenlinik der Universitätsmedizin Mainz*

---

- Postmortale Zeit > 72 h (Organkultur)
- Postmortale Zeit > 16 h (hypotherme Lagerung)
- Zentralnervöse Erkrankungen unklarer Genese, wie z.B.:
  - Multiple Sklerose
  - Amyotrophe Lateralsklerose
  - Morbus Alzheimer
  - Retrovirale ZNS-Erkrankung
  - Morbus Parkinson
- Risiko der Krankheitsübertragung durch Prionen (z.B. Creutzfeldt-Jakob)
- Aktive systemische Infektionen (bakterielle Sepsis stellt keine absolute Kontraindikation dar, da die Hornhäute in Organkultur gelagert werden, was die Feststellung einer bakteriellen Kontamination ermöglicht)
- Spender mit Nachweis einer der folgenden Infektionen:
  - HIV, Hepatitis C, HTLV I/II
  - Protozoosen: Babesiose, Trypanosomiasis (z.B. Chagas-Krankheit), Leishmaniose
  - Syphilis und andere chronisch persistierende bakterielle Infektionen
- Spender mit Hinweisen auf eine der folgenden Erkrankungen:
  - Für 2 Jahre nach Infektion mit Salmonella typhi/paratyphi
  - Für 2 Jahre nach Heilung von Q-Fieber, Tuberkulose, Leptospirosen
  - Für 4 Jahre nach dokumentierter Heilung von Malaria
  - Für 4 Wochen nach Abklingen der Symptome von Masern, Röteln, Varicella-Zoster, Hepatitis und anderer als der oben erwähnten Infektionskrankheiten, virale Meningitis, virale Enzephalitis, virales hämorrhagisches Fieber
- Corneale/lokale Infektion durch:
  - Bakterien
  - Viren
  - Parasiten
  - Pilze
- Maligne Tumoren des Augenhintergrunds, Retinoblastom
- Hämatologische Neoplasien
- Hohes Infektionsrisiko (z.B. aufgrund Exposition, Reiseanamnese)
- Exposition gegenüber Zyanid, Blei, Quecksilber, Gold
- Kürzlich erfolgte Impfung mit einem Lebendimpfstoff mit potentiellm Übertragungsrisiko (z.B. Tollwut)
- Empfänger von Heterotransplantaten und Xenotransplantaten
- Relative Kontraindikationen:
  - Unbekannte Todesursache
  - Hinweise auf ungültige Bluttestergebnisse durch Hämodilution (Massentransfusion)
  - Refraktive operative Verfahren (z.B. LASIK, PRK)

---

*Anmerkung: Tabelle angelehnt an: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank. 2014 [62]; modifiziert entsprechend der in Mainz angewendeten Kriterien*

---

Im Rahmen der Vorbereitungen wurde die Identität des Verstorbenen anhand seines Namens und Geburtsdatums sichergestellt. Die Lider der geschlossenen Augen wurden mit alkoholhaltigem Spray (Octeniderm®, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) abgesprüht und mit sterilen Kompressen gesäubert. Nach einer Trocknungsphase wurde der Vorgang mindestens einmalig wiederholt. Ein Bindehautabstrich wurde zur mikrobiologischen Diagnostik vom Randbereich der Bindehaut gewonnen.<sup>7</sup>

Für die sclerocorneale Entnahme wurden 5 ml 7,5 %-iges Jod (Braunol®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer Spritze aufgezogen und mit Druck in den unteren und oberen Fornix eingebracht. Von den Augen ausgehend wurde das Präparationsgebiet mit der überschüssigen Jodlösung abgewaschen. Nach einer fünfminütigen Einwirkzeit erfolgte die ausgiebige Spülung des Fornix mit 250 ml 0,9 % NaCl-Lösung. Pro Auge wurden jeweils vier 0,5 mg/ml Gentamicin-Augentropfen (Gentamicin-POS®, Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland) in den Fornix appliziert. Während der Einwirkzeit erfolgte die Ankleidung mit einem sterilen Kittel und sterilen Handschuhen. Das erste Auge wurde mit einem Lochtuch steril abgedeckt. Um am Augensbulbus arbeiten zu können, wurde ein Lidsperrerr eingesetzt, der die Augenlider zurückhält. Mit einer Pinzette wurde die Bindehaut angehoben und vorsichtig zirkulär eröffnet. Die Exzision erfolgte manuell durch den kreisförmigen Schnitt mittels eines sorgfältig zentrierten Handtrepans (Typ Hamburg 15,0 mm, Geuder, Heidelberg, Deutschland). Der Durchbruch wurde mittels einer Schere entlang der sichtbaren Schnittkante vervollständigt. Das mit der sclerocornealen Scheibe verbundene uveale Gewebe wurde mittels einer stumpf gebogenen Schere abgetrennt. Die sclerocorneale Scheibe wurde nun in das Transportgefäß gegeben, das mittels einer Hand geöffnet wurde. Mit der noch sterilen Hand wurde der Lidsperrerr entfernt. Die Handschuhe wurden gewechselt und der Vorgang wurde – sofern vorgesehen – für das zweite Auge wiederholt.

In unserer Hornhautbank nur noch selten durchgeführt wird die E nukleation. Dabei erfolgt die Vorbereitung analog zur In-situ-Exzision einer sclerocornealen Scheibe. Zunächst wird die Bindehaut limbusnah abgesetzt. Mit dem Schielhaken (Geuder, Heidelberg, Deutschland) werden die geraden Augenmuskeln aufgesucht und mit einer stumpf gebogenen Schere (Bonn, gebogen, 9 cm; Geuder, Heidelberg) durchtrennt. Der Nervus opticus wird aufgesucht und mittels einer E nukleationsschere (Typ G-19520, stark gebogen, 13,5 cm; Geuder, Heidelberg) durchtrennt. Der Bulbus wird am Muskelansatz durchtrennt und in eine mit Gaze ausgelegte und mit 5 ml NaCl vorbereitete feuchte Kammer gegeben. Die Hornhaut liegt dabei der Gaze abgewandt. Die Präparation der sclerocornealen Scheibe erfolgt in der Hornhautbank unter

---

<sup>7</sup> Im untersuchten Zeitraum wurde der Bindehautabstrich noch regelhaft durchgeführt. Seit 2018 ist dies nicht mehr der Fall, da sich die Vorgaben diesbezüglich geändert haben [74].

sterilen Bedingungen. Der Bulbus wird in der sterilen Werkbank aus dem Transportgefäß entnommen und auf einem Bulbushalter platziert. Es wird analog zur oben beschriebenen In-situ-Exzision verfahren.

### 3.5 Lagerungsmodalitäten/Organkultur

Die Organkultur erfolgte in einem geschlossenen System bei 34 °C bei Raumluft. Die maximale Dauer der Organkultur ist auf 34 Tage beschränkt [62].

Vor Umsetzen der Hornhäute erfolgte die Vorbereitung der Konservierungsgefäße. Jedes Gefäß wurde mit einem Aufkleber versehen, welcher einen Identifikationscode enthielt, der aus fortlaufenden Nummern, Jahr und Seite (z.B. 200-15-L) gebildet wurde. Auf dem Aufkleber der Kulturflasche wurden folgende Daten notiert: das Datum des Einsetzens in das Kulturmedium I (F9016, Biochrom GmbH, Berlin<sup>8</sup>, Deutschland) direkt nach Entnahme, nach dem 3.–5. Tag (erste mikrobiologische Kontrolle), danach alle 7 Tage; das Datum der nächsten geplanten Umsetzung in frisches Kulturmedium und das Verfallsdatum (maximal 34 Tage). Nach der Entnahme befanden sich die Hornhäute im Transportgefäß, umgeben vom Transportmedium (Kulturmedium II F9017, Biochrom GmbH, Berlin<sup>7</sup>, Deutschland). Unter der sterilen Werkbank erfolgte das Einsetzen der Hornhaut in das Konservierungsgefäß. Als solches wurde eine Zellkulturflasche mit einem Hornhauthalter nach Böhnke [64] verwendet. 1,6 ml Kälberserum (Fetal Calf Serum, Biochrom GmbH, Berlin<sup>7</sup>, Deutschland) wurden mit einer Pipette aufgezogen und in eine Flasche mit 80 ml Kulturmedium M I eingebracht. Die Flüssigkeiten wurden durch wiederholtes Aufziehen mit der Pipette vermischt. Mit einer weiteren Pipette wurde von der Lösung je die Hälfte in ein Konservierungsbehältnis gegeben. Die Transportbehälter wurden geöffnet. Die Hornhäute wurden in den Hornhauthalter eingehängt, in die Zellkulturflasche gestellt und verschlossen. Ebenso wurde mit der zweiten Hornhaut verfahren.

### 3.6 Kulturmedien

Im Rahmen der Organkultur wurden zwei Medien eingesetzt: Kulturmedium I (F9016, Biochrom GmbH, Berlin<sup>7</sup>, Deutschland) und Kulturmedium II (F9017, Biochrom GmbH, Berlin<sup>7</sup>, Deutschland). Kulturmedium I ist auf die dauerhafte Lagerung von Hornhäuten abgestimmt. Kulturmedium II hat eine ähnliche Zusammensetzung, enthält jedoch weiterhin Dextran T500, welches zur Entquellung der Hornhaut führt. Es wird als Transportmedium und zur Entquellung

---

<sup>8</sup> Standort existiert nicht mehr

der Hornhaut vor der Transplantation angewendet. Beide Kulturmedien enthalten Antibiotika und ein Antimykotikum (Penicillin-G-Na, Streptomycinsulfat, Amphotericin B).

### **3.7 Mikrobiologische Kontrolle**

Zwischen dem dritten und fünften Tag der Lagerung wurden die Hornhäute in frisches Kulturmedium gesetzt. Aus dem zuvor verwendeten Konservierungsgefäß wurden Mediumproben entnommen und auf mikrobiologische Kontamination überprüft. Dazu wurde ein Set für mikrobielle Kulturen verwendet (BACTEC™, BD, Heidelberg, Deutschland/USA). Die aerobe Kulturflasche wurde zunächst mit Penicillinase (BD, Heidelberg, Deutschland) beimpft, um die Wirkung der dem Kulturmedium zugesetzten Antibiotika zu mindern und einen Nachweis zu begünstigen. Dann wurde eine Probe des verwendeten Kulturmediums eingebracht und mit Fastidious-Organism-Supplement (FOS™, BD, Heidelberg, Deutschland/USA) versetzt. Die anaerobe Kulturflasche erhielt Penicillinase sowie eine Probe des verwendeten Kulturmediums. Die Kulturflaschen wurden an das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz geschickt und dort auf mikrobielle Kontamination untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung liegen frühestens ab dem 7. Tag ab Inkubation vor. War die Untersuchung unauffällig, stand die Hornhaut ab diesem Zeitpunkt zur Transplantation zur Verfügung. Die Hornhäute wurden alle 7 Tage in ein frisches Kulturmedium umgesetzt.

Zusätzlich wurde durch regelmäßige Begutachtung überprüft, ob Hinweise auf eine Kontamination vorlagen. In der Lösung des Kulturmediums war dafür ein Indikator (Phenolrot) enthalten, dessen rötliche Verfärbung und Trübung eine Kontamination anzeigen.

### **3.8 Qualitätskontrollen**

Die Qualitätskontrolle der Cornea erfolgte durch verschiedene, im Folgenden beschriebene Untersuchungsverfahren.

#### **3.8.1 Evaluation des Hornhautendothels/Messung der Endothelzellichte**

Die Bestimmung der ECD entspricht grundsätzlich dem folgenden Prinzip [12]. Nach mikroskopischer Darstellung der Endothelzellen wird eine Aufnahme des Befundes angefertigt. Anschließend wird eine Fläche definiert, in der die dort befindlichen Endothelzellen ausgezählt werden. Aus dieser Zählung wird schließlich die Zahl der Endothelzellen pro Quadratmillimeter berechnet. [12]

### 3.8.1.1 Darstellung und Aufnahme

Für die Messung wurde die Hornhaut in die Mulde einer mit 0,9 % NaCl gefüllten 12 Well Zellkulturplatte (Corning, Durham, USA) gegeben. Die Platte wurde auf einem inversen Phasenkontrast-Mikroskop (Nikon Eclipse TE 2000-S mit Kamera 1/3 " CCD [*charge-coupled device*], Nikon Instruments Europe BV, Amsterdam, Netherlands) platziert, mit einer Videokamera (IS DFK 22AUC03, The Imaging Source Europe GmbH, Bremen, Deutschland) wurde das Endothel im optischen Bereich der Hornhaut mit 10x Vergrößerung als Livebild angezeigt. Für die Auswertung und Sicherung wurden mindestens 3 Standbilder erstellt und gespeichert. Die Bilderstellung war mit einer speziellen Software (Endothel Analysis Tool (EAT) der Firma RHINE-TEC GmbH<sup>9</sup>) verknüpft, mit der auch die Auswertung erfolgte.

### 3.8.1.2 Zählung und Auswertung

Die Software EAT ermöglicht sowohl die automatische Bestimmung der Endothelzellzahl mit einem *Fixed-Frame*-Verfahren als auch die Auswertung einer manuell gewählten „*Region of Interest*“ [65]. Beim *Fixed-Frame*-Verfahren legt das System einen quadratischen Zählrahmen über einen Abschnitt von Endothelzellen. Die Software identifiziert und markiert die Zellen und berechnet die Endothelzellzahl pro Quadratmillimeter [65]. Um Fehlmessungen zu vermeiden, erfolgte die Auswertung bei vom Rahmen angeschnittenen Zellen nach dem „L“-Muster, bei dem nur links und unten durch den Rahmen angeschnittene Zellen berücksichtigt wurden, wohingegen angeschnittene Zellen rechts und oben unberücksichtigt blieben.

Über die CCD-Kamera am Mikroskop wurde zunächst ein Livebild des Endothels erstellt [65]. Dazu wurde eine passende Region ausgewählt, diese scharf eingestellt und ein Standbild zur Auswertung und Archivierung erstellt. Dieser Vorgang wurde mindestens drei Mal durchgeführt. Die Hornhaut konnte nun wieder in die Kultur gegeben werden, die Auswertung erfolgte über die Standbilder. Ein qualifizierter Mitarbeiter der Hornhautbank wählte aus den mindestens drei angefertigten Aufnahmen jene aus, die von der Beschaffenheit der Endothelzellen den besten „Mittelwert“ darstellte, also nach Begutachtung und Einschätzung des Mitarbeiters im Hinblick auf die Zelldichte, die Beschaffenheit und den Nekroseanteil zwischen den beiden anderen Aufnahmen eingeordnet wurde. Für die Auszählung der Endothelzellen wurde die vom System bestimmte Zellzahl durch einen Mitarbeiter der Hornhautbank überprüft und angepasst. Zu den vorgenommenen Veränderungen gehörten das Wählen eines repräsentativen Ortes für das Setzen des Zählrahmens (Positionierung in der „*Region of Interest*“) sowie das manuelle Setzen und Entfernen von Zellmarkierungen, die vom Programm nicht korrekt zugeordnet wurden. Außerdem wurde das Ausmaß der Endothelnekrose im betrachteten Bereich

---

<sup>9</sup> Im betrachteten Zeitraum erfolgte die Auswertung mit dem Endothel Analysis Tool (EAT) der Firma RHINE-TEC, die jedoch nicht mehr existiert. Aktuell (Stand Frühjahr 2020) wird das Nachfolgeprodukt unter dem Namen R\_obin E\_ndothel A\_nalyzer (REA) von der Firma ROBIN Solutions vertrieben.

prozentual vom Bearbeiter eingeschätzt. Das Programm errechnete schließlich aus der Zellzahl im Zählrahmen nach Korrektur durch einen Mitarbeiter die Zelldichte pro Quadratmillimeter. Der Wert wurde zu Dokumentationszwecken in eine Exceltabelle übertragen. Eine automatische Funktion berechnete hier den vom Mitarbeiter eingeschätzten Nekroseanteil und zog diesen von der Zelldichte ab. Die so gewonnene Information war die ECD, welche zur Einschätzung einer Eignung als Transplantat und in dieser Arbeit als Parameter für die corneale Qualität verwendet wurde.

### *3.8.1.3 Anzahl der Messungen*

Die Endothelzellzahl wurde bei jeder Hornhaut mindestens einmal und maximal dreimal überprüft, bei Inkulturnahme, während der Lagerung und nach der Entquellung [12]. Die Häufigkeit der Messung hing von der potentiellen Verwertbarkeit der Cornea ab. Wurde bereits bei der Primärbegutachtung festgestellt, dass die Hornhaut die Kriterien der minimalen ECD nicht erfüllt, wurde sie direkt verworfen. Weitere Messungen wurden an ihr folglich nicht durchgeführt. Sprach nichts gegen eine Verwendung, wurde die Endothelzellzahl standardmäßig ein weiteres Mal – direkt vor der Transplantation, bereits entquollen – gesichert. In Zweifelsfällen erfolgte eine zusätzliche Messung im Verlauf der Lagerung.

### **3.8.2 Spaltlampenuntersuchung**

Mithilfe einer Spaltlampenuntersuchung wurde die Beschaffenheit der gewonnenen Augenhornhaut eingeschätzt, insbesondere um Hornhautnarben oder Hornhautsubstanzdefekte, Stromatrübungen oder Stromaverdünnungen auszuschließen [12, 27]. Die Cornea befand sich für die Untersuchung im Konservierungsgefäß und war mit einem Hornhauthalter nach Böhnke fixiert. Die Messung mit der Spaltlampe (BM 9009770, Swiss Haag-Streit, Köniz, Schweiz) wurde durch das durchsichtige Konservierungsgefäß vorgenommen. Die Messung fand bis zu vier Mal statt, die erste Messung erfolgte dabei durch Mitarbeiter der Hornhautbank direkt nach Umsetzen der Cornea in das Konservierungsgefäß. Weitere Begutachtungen erfolgten durch Assistenzärzte der Augenklinik und Mitarbeiter der Hornhautbank im Verlauf. Eine letzte Spaltlampenuntersuchung wurde direkt vor der Transplantation vorgenommen. Augenhornhäute, die aufgrund einer Spaltlampenuntersuchung nicht für die perforierende Keratoplastik geeignet waren, konnten für endotheliale Hornhaut-Operationsverfahren wie DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) oder DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) eingesetzt werden. War die Cornea darüber hinaus in ihrer Qualität eingeschränkt, wie beispielsweise durch eine fragwürdige ECD, wurde sie verworfen.

### 3.9 Ausschlusskriterien

Für alle Augenhornhäute, die nicht für die Transplantation geeignet waren, wurde der Grund für den Ausschluss dokumentiert (mögliche Gründe s. Tabelle 3-3). Da die einzelnen Prüfschritte der Hornhautqualität zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgten, konnte auch der Ausschluss der Cornea je nach Ursache an verschiedenen Stufen des Prozesses eintreten. Für jede Cornea wurde nur der erste festgestellte Grund für den Ausschluss festgehalten. Ob bei einer ausgeschlossenen Cornea weitere potentielle Ausschlussgründe vorlagen, ließ sich demnach nicht feststellen, da sie aus dem regulären Prozess ausschieden und nicht regelhaft weiteren Begutachtungen unterzogen wurden. Bei bestimmten Ausschlusskategorien ließ sich die Hornhaut für bestimmte Verfahren dennoch verwenden (z.B. tektonische Keratoplastik, Sklera Patch), dies wurde jedoch separat erfasst und führte nicht zu einer Änderung der Dokumentation der Ausschlusskategorie.

*Tabelle 3-3. Ausschlusskriterien für Augenhornhäute*

---

- Primärbegutachtung ECD < 1500 Zellen/mm<sup>2</sup>
  - ECD < 2000 mm<sup>2</sup> und/oder maximale Lagerungsdauer überschritten
  - Spaltlampenuntersuchung: Abweichung der cornealen Morphologie (z.B. Narben, Hornhauttrübungen)
  - Positive Serologie
  - Mikrobiologische Kontamination
  - Spenderassoziierte Kontraindikationen in medizinischer Anamnese
  - Beschädigt bei DSAEK-Präparation
- 

### 3.10 Datengewinnung

Zu jedem Spender wurde standardisiert eine Vielzahl von Daten und Informationen erfasst. Das Einpflegen und Ergänzen der Daten erfolgte durch die Mitarbeiter der Augenklinik der Universität Mainz und der Hornhautbank Rheinland-Pfalz während des stationären Alltags in Form einer passwortgeschützten Exceltabelle. Erfasste Daten mit Relevanz für diese Arbeit umfassten Name des Spenders, Alter, Todeszeitpunkt, Entnahmezeitpunkt Hornhaut, Seite der Entnahme (rechts oder links), Kühlungszeitpunkt des Spenders, Linsenstatus, Todesursache, stattgehabte CPR, ECD zu verschiedenen Messzeitpunkten und Verfahrenskategorien (Verwendung, Ausschlusskategorien).

### **3.10.1 Körperseite**

Die meisten Augenhornhautspender spendeten sowohl die rechte als auch die linke Hornhaut. In Ausnahmefällen wurde jedoch nur eine Hornhaut entnommen. Alle Informationen im Datensatz wurden für jede Cornea einzeln erfasst. Dies führte dazu, dass spenderbezogene Informationen (z.B. die Todesursache), für die meisten Spender zweifach im Datensatz enthalten waren.<sup>10</sup>

### **3.10.2 Linsenstatus**

Der Linsenstatus wurde in eine von drei Kategorien eingeordnet: Phakie, Pseudophakie oder Aphakie. Die Information wurde durch klinische Untersuchung des Spenders nach Trepanation des Bulbus gewonnen.

## **3.11 Datenverarbeitung**

Die in der Exceltabelle gesammelten Rohdaten wurden umgewandelt, um sie für das Statistikprogramm SPSS nutzbar zu machen. Für zahlreiche Tests war ein numerisches Format erforderlich. Alle Daten, die bereits in textbasierte Kategorien vorsortiert waren, wurden zur statistischen Auswertung mit einer SPSS-Funktion in ein numerisches Format umgewandelt. Alle Freitextdaten (z.B. Todesursache) wurden beurteilt (Beurteilungskriterien in den jeweiligen Abschnitten, z.B. Todesursachen Abschnitt 3.11.3) und per Hand in ein numerisches Format übertragen. Im Rahmen der Übertragung wurde der Datensatz anonymisiert und erhielt fortan nur noch eine Kennzahl zur Identifikation von Patient, Cornea und Jahr.

### **3.11.1 Alter**

Für jeden Patienten lagen das Geburtsdatum und das Todesdatum vor. Aus diesen Angaben wurde das Alter des Spenders berechnet. Zur Übersicht wurde aus der stetigen Variable Alter eine weitere, kategoriale Variable – Altersgruppe – erstellt. Diese sollte insbesondere für die deskriptiven Auswertungen Aufschluss über die einzelnen Altersgruppen in Zehnjahres-Intervallen (< 50 Jahre, 50–59 Jahre, 60–69 Jahre, 70–79 Jahre, 80–89 Jahre, ≥ 90 Jahre) liefern.

---

<sup>10</sup> Die Auswertung erfolgte je nach Fragestellung mit dem einfachen Datensatz für spenderbezogene Fragestellungen und mit dem zweifachen Datensatz für alle hornhautbezogenen Fragestellungen (vgl. Abschnitt 3.12).

### 3.11.2 Geschlecht

Das Geschlecht des Spenders wurde anhand des Vornamens bestimmt. In Zweifelsfällen, beispielsweise bei geschlechtsunspezifischen Vornamen, wurde die Variable als ‚fehlend‘ kategorisiert (zum Umgang mit fehlenden Datenpunkten s. Abschnitt 4.7).

### 3.11.3 Todesursache

Die Todesursache des Spenders wurde zunächst telefonisch von der zuletzt behandelnden Station erfragt und später mittels eines Anamnesebogens schriftlich bestätigt (vgl. Abschnitt 3.3). Bei der Angabe der Todesursache war eine Mehrfachnennung möglich und üblich. Für die Kategorisierung in die drei Gruppen, die in dieser Studie untersucht wurden, wurde folgendes Vorgehen gewählt: Als Krebserkrankung wurden alle Angaben gewertet, bei denen ein maligner Tumor angegeben wurde. Bei fraglicher Malignität wurde die Angabe als „fehlend“ kategorisiert. Als „septisch“ wurden alle Spender eingestuft, bei denen als Todesursache eine septische Erkrankung genannt wurde, beispielsweise „Sepsis“ oder „Urosepsis“. Zur Einschätzung, ob eine Erkrankung als kardiovaskulären Ursprunges einzuordnen ist, wurde die *International Classification of Diseases*, ICD-10-GM-17, Kapitel IX gewählt. Alle in diesem Kapitel aufgeführten Erkrankungen wurden als kardiovaskulären Ursprunges betrachtet. Zweifelsfälle wurden als „fehlend“ kategorisiert.

Ausgeschlossen aus der Auswertung wurden alle Spender, bei denen keine Todesursache genannt wurde. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden alle Spender, bei denen als Todesursache „Herz-Kreislaufstillstand“ oder eine ähnliche Beschreibung des klinischen Todes angegeben wurde (zum Umgang mit fehlenden Datenpunkten s. Abschnitt 4.7).

### 3.11.4 Death-To-Explantation-Interval/Death-To-Cooling-Interval

Der Zeitraum zwischen Tod des Spenders und Explantation der Cornea wurde im Datensatz als „DEI“ – *Death-To-Explantation-Interval* – aus den Zeitpunkten des Todes und der Explantation ermittelt. Ebenfalls berechnet wurde der Zeitraum zwischen Tod und Kühlung des Leichnams ausgehend vom Kühlungszeitpunkt (DCI). Um die Daten weiter zusammenzufassen, wurde aus der stetigen Variable DEI eine weitere kategoriale Variable erstellt. Dazu wurden aus den Daten drei Gruppen gebildet: 0–24 h, 24–48 h und 48–72 h nach dem Tod des Spenders.

### **3.11.5 Kardiopulmonale Reanimation**

Eine erfolgte CPR wurde der Bescheinigung der Todesursache entnommen. Alle Patienten, bei denen keine derartige Angabe vorlag, wurden als „keine CPR erfolgt“ eingeordnet. Ausgeschlossen aus der Betrachtung wurden alle Spender, bei denen gar keine Angabe der Todesursache vorlag – in der Annahme, dass diese Daten nicht vollständig eingepflegt und dementsprechend nicht verwertbar waren.

### **3.11.6 Endothelzelldichte**

Die ECD wurde im Rahmen der Überprüfung der cornealen Qualität erfasst (s. Abschnitt 3.8.1). Nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden alle Augenhornhäute, bei denen eine ECD von 0 Zellen/mm<sup>2</sup> angegeben wurde. Bei diesen Angaben ließ sich retrospektiv nicht zweifelsfrei unterscheiden, ob die Beschreibung „ECD 0 Zellen/mm<sup>2</sup>“ aufgrund von schlechter endothelialer Qualität erfolgt war, oder ob die Hornhaut bereits vor der Messung der ECD verworfen wurde, weshalb keine Messung erfolgte (zum Umgang mit fehlenden Datenpunkten s. Abschnitt 4.7, zu den Konsequenzen des Ausschlusses s. Abschnitt 6.6). Wie in Abschnitt 3.8.1.3 beschrieben, wurde die ECD standardisiert dreimalig im Verlauf des Lagerungsprozesses erhoben: Bei Inkulturnahme, während der Lagerung und nach der Entquellung. In dieser Studie wurde mit der ECD nach Inkulturnahme (Primärbegutachtung) gearbeitet. Dies liegt darin begründet, dass für Hornhäute, die im Verlauf des Prozesses verworfen wurden (z.B. während der Lagerung) die ECD nicht erneut bestimmt wurde, die ECD der verwendeten und verworfenen Augenhornhäute somit nicht verglichen werden konnte.

### **3.11.7 Verwertbarkeit Cornea**

Für jede Cornea wurde festgehalten, wie mit ihr, entsprechend ihrer Eignung, verfahren wurde: Geeignete Corneae wurden entweder direkt in der Klinik zur Deckung des eigenen Bedarfs verwendet (Verwendung) oder anderen Kliniken zur Verfügung gestellt (Verschickt). Da qualitativ zwischen diesen Gruppen kein Unterschied besteht, wurden sie zu einer Gruppe zusammengefasst. Für alle verworfenen Hornhäute wurde der Grund dokumentiert (s. Tabelle 3-3). Für die kategorialen Tests wurde die Variable „Verwendbarkeit“ in drei Gruppen zusammengefasst (s. Tabelle 4-2, abhängige Variable).

## **3.12 Datensatz**

Für die Auswertung wurden aus den Daten zwei Tabellen generiert: Die erste enthielt Informationen zu allen Corneae. Da fast alle Spender beide Corneae spenden, sind alle Informationen,

die sich auf den Spender beziehen, doppelt in dieser Tabelle aufgeführt. Dies ist Grundlage für alle Auswertungen, die sich auf die Eigenschaften der Cornea beziehungsweise der ECD beziehen. Die zweite Tabelle enthält Informationen zu allen Spendern. Dies ist insbesondere für die Auswertung der deskriptiven Spenderinformationen von Bedeutung.

## 4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung des Materials erfolgte mit der Software IBM® SPSS® Statistics (Version 23.0.0.3).

### 4.1 Fragestellungen

Ausgehend von der Literaturdiskussion wurden die folgenden Fragestellungen abgeleitet (s. Tabelle 4-1)<sup>11</sup>.

*Tabelle 4-1. Fragestellungen und verwendete statistische Tests*

| Fragestellungen  | Tests zur Bearbeitung der Fragestellung  |
|--|--|
| 1. Welche spenderabhängigen Faktoren haben Einfluss auf die ECD?   | Linear Mixed Model   |
| 2. Wie stark ist der Einfluss der spenderabhängigen Faktoren auf die ECD?  | Linear Mixed Model   |
| 3. Können wir mit den spenderabhängigen Faktoren vorher-sagen, ob eine Hornhaut verworfen werden muss?   | Logistische Regression   |
| 4. Beeinflussen die bekannten/bisher von der Forschung un-tersuchten spenderabhängigen Faktoren auch in unserem Kollektiv die ECD der Cornea/die Verwendbarkeit der Cor-nea für die Transplantation? | Korrelationskoeffizienten nach Pearson/Spearman; Pearsons- $\chi^2$ -Test/exakter Test nach Fisher |

### 4.2 Deskriptive Statistik

Um das Spenderkollektiv zu beschreiben wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten be-stimmt. Ergänzend wurden grafische Auswertungen der relativen Häufigkeiten in Form von Kreis-, Balken- und Liniendiagrammen erstellt.

Für alle stetigen Merkmale wurde der Mittelwert und dessen Standardabweichung bestimmt. Als Streumaße wurden minimale und maximale Werte bestimmt.

Für die ECD als wichtigsten qualitativen Parameter für die corneale Güte wurden für alle ka-tegorialen Merkmale Vergleiche zwischen den ECD-Mittelwerten vorgenommen. Sofern zwei

---

<sup>11</sup> Die Herleitung der Fragestellung findet sich im zusammenfassenden Absatz des jeweiligen Abschnitts der Literaturdiskussion.

vergleichbare Gruppen vorlagen, wurde im Sinne einer Nebenfragestellung mittels eines T-Tests für unabhängige Stichproben ermittelt, ob zwischen ihren ECD-Mittelwerten statistisch signifikante Unterschiede vorlagen (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , Hypothesen im Anhang, s. Tabelle 9-7).

### 4.3 Kategoriale Auswertungen

Alle kategorialen Merkmale wurden einander zunächst in Form von Balkendiagrammen gegenübergestellt. Für die Auswertung dieser qualitativen Merkmale wurde der  $\chi^2$ -Test nach Pearson verwendet. Für Variablen mit Zelhäufigkeiten  $< 5$  wurde alternativ der exakte Test nach Fisher verwendet (s. dazu [66]). Für jedes zu testende Merkmal wurde eine Nullhypothese und eine Alternativhypothese erstellt (s. Tabelle 5-2). Zur Bestimmung der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  für alle statistischen Tests gewählt und dieses zur Vermeidung einer Kumulation von  $\alpha$ -Fehlern mittels Bonferroni-Korrektur an die Zahl der Testungen angepasst auf  $p < \frac{0,05}{6}$  ( $p < 0,008$ ). Bei signifikanten Ergebnissen wurde die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen. Für signifikante Ergebnisse wurde die Stärke des Zusammenhangs mittels *Cramers V* bestimmt. Die Ausprägungen der unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable zeigt Tabelle 4-2.

*Tabelle 4-2. Chi-Quadrat-Test: Unabhängige und abhängige Variablen*

| Unabhängige Variablen                           | Abhängige Variable                                 |
|---|--|
| Geschlecht: Weiblich – Männlich                 | Corneale Verwendbarkeit:                           |
| Linsenstatus: Phak – Pseudophak – Aphak         | – Geeignet für die Transplantation                 |
| Todesursache Kardio-/Zerebrovaskulär: Ja – Nein | – Verworfen<br>(Primäre ECD $< 1500/\text{mm}^2$ ) |
| Todesursache Krebs: Ja – Nein                   | – Verworfen (Andere Gründe)                        |
| Todesursache Sepsis: Ja – Nein                  |  |
| CPR: Ja – Nein                                  |  |

### 4.4 Bivariate Korrelation

Für die Auswertung der stetigen Merkmale Alter und Postmortem-Intervalle (DEI, DCI) wurden Streudiagramme angefertigt, die skalierten Merkmale wurden dabei gegen die ECD aufgetragen. Zur Prüfung der Fragestellung, ob Alter oder die Postmortem-Intervalle die ECD beeinflussen, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman bestimmt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$  kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei die  $r$  die Stärke des linearen Zusammenhangs angibt [67]. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

kann ebenfalls Werte zwischen -1 und 1 annehmen und beschreibt einen monotonen Zusammenhang, gibt also auch über einen Zusammenhang Aufschluss, wenn die beiden Variablen nicht linear sind [67]. Zur Bestimmung der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  gewählt und dieses zur Vermeidung einer Kumulation von  $\alpha$ -Fehlern auf die Häufigkeit der Testungen angepasst auf  $p < \frac{0,05}{3}$  ( $p < 0,02$ ).

## 4.5 Linear Mixed Model

### 4.5.1 Modellanpassung

Die Zielsetzung dieser Untersuchung umfasste neben der Einzelanalyse eine kombinierte Analyse aller relevanten Spendermerkmale. Ein Linear Mixed Model bietet den Vorteil, dass mit seiner Hilfe sowohl feste als auch zufällige Effekte in die Analyse miteinbezogen werden können. Mithilfe der Software IBM® SPSS® Statistics (Version 23.0.0.3) wurde ein Linear Mixed Model durchgeführt, um den Einfluss der verschiedenen Spendermerkmale auf die ECD zu untersuchen. Zur Erstellung des Modells wurde wie folgt vorgegangen (vgl. [68]): Das Modell wurde hierarchisch aufgebaut, dabei wurde der Spender als höhere Ebene definiert (*Subjects*). Als Faktoren wurden Linsenstatus, Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankung, maligne Tumorerkrankung, Sepsis und CPR eingegeben. Als Kovariaten wurden Alter, DEI und DCI hinzugefügt. Alle zu untersuchenden Spendereigenschaften wurden als feste Effekte (*Fixed Effects*) und der Spender als zufälliger Effekt (*Random Effect*) mit separater Konstante für jeden Spender (*Donor: Include Intercept*) festgelegt (Kovarianztyp: *Variance Components*). Für das endgültige, vereinfachte Modell wurden die Ergebnisse des Testes auf feste Effekte begutachtet.<sup>12</sup> Die nicht-signifikanten Variablen DCI, kardiovaskuläre Erkrankung, maligne Tumorerkrankung, Sepsis und CPR wurden als feste Effekte entfernt (vergleiche Signifikanzen: Tabelle 4-3). Der Spender als zufälliger Effekt war signifikant und wurde beibehalten. Die Anpassung im Aufbau des Modells zeigt Abbildung 4-1. Die formelhafte Darstellung des Ausgangsmodells und des angepassten Modells zeigen Formeln 1 und 2.

---

<sup>12</sup> Die F-Statistik dient hier der Entscheidungsfindung, ob der Einfluss eines Faktors signifikant ist (ob die Nullhypothese in Bezug auf den Faktor verworfen werden sollte). Die Angabe der Ergebnisse folgt dem folgenden Format: F (Freiheitsgrade Zähler, Freiheitsgrade Nenner) = Wert des F-Tests, Signifikanz (p-Wert).

$$ECD_i = b_0 + b_1 \text{Alter}_i + b_2 \text{DEI}_i + b_3 \text{DCI}_i + b_4 \text{Linsenstatus}_j + b_5 \text{Geschlecht}_j + b_6 \text{Kardiovask}_j + b_7 \text{Krebs}_j + b_8 \text{Sepsis}_j + b_9 \text{CPR}_j + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon$$

Formel 1:  $b_0$ : Konstante<sup>13</sup>,  $b_{1-9}$ : mit jeweiligem Prädiktor assoziierte Parameter (quantifizieren das Verhältnis zwischen ECD und Prädiktor),  $l = 1 \dots n$ ,  $j = \text{Kategorie}$ ,  $\varepsilon_{\text{Donor}}$ : zufälliger Effekt Spender,  $\varepsilon$ : zufälliger Effekt

$$ECD_i = b_0 + b_1 \text{Alter}_i + b_2 \text{DEI}_i + b_3 \text{Linsenstatus}_j + b_4 \text{Geschlecht}_j + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon$$

Formel 2.  $b_0$ : Konstante,  $b_{1-4}$ : mit jeweiligem Prädiktor assoziierte Parameter (quantifizieren das Verhältnis zwischen ECD und Prädiktor),  $l = 1 \dots n$ ,  $j = \text{Kategorie}$ ,  $\varepsilon_{\text{Donor}}$ : zufälliger Effekt Spender,  $\varepsilon$ : zufälliger Effekt

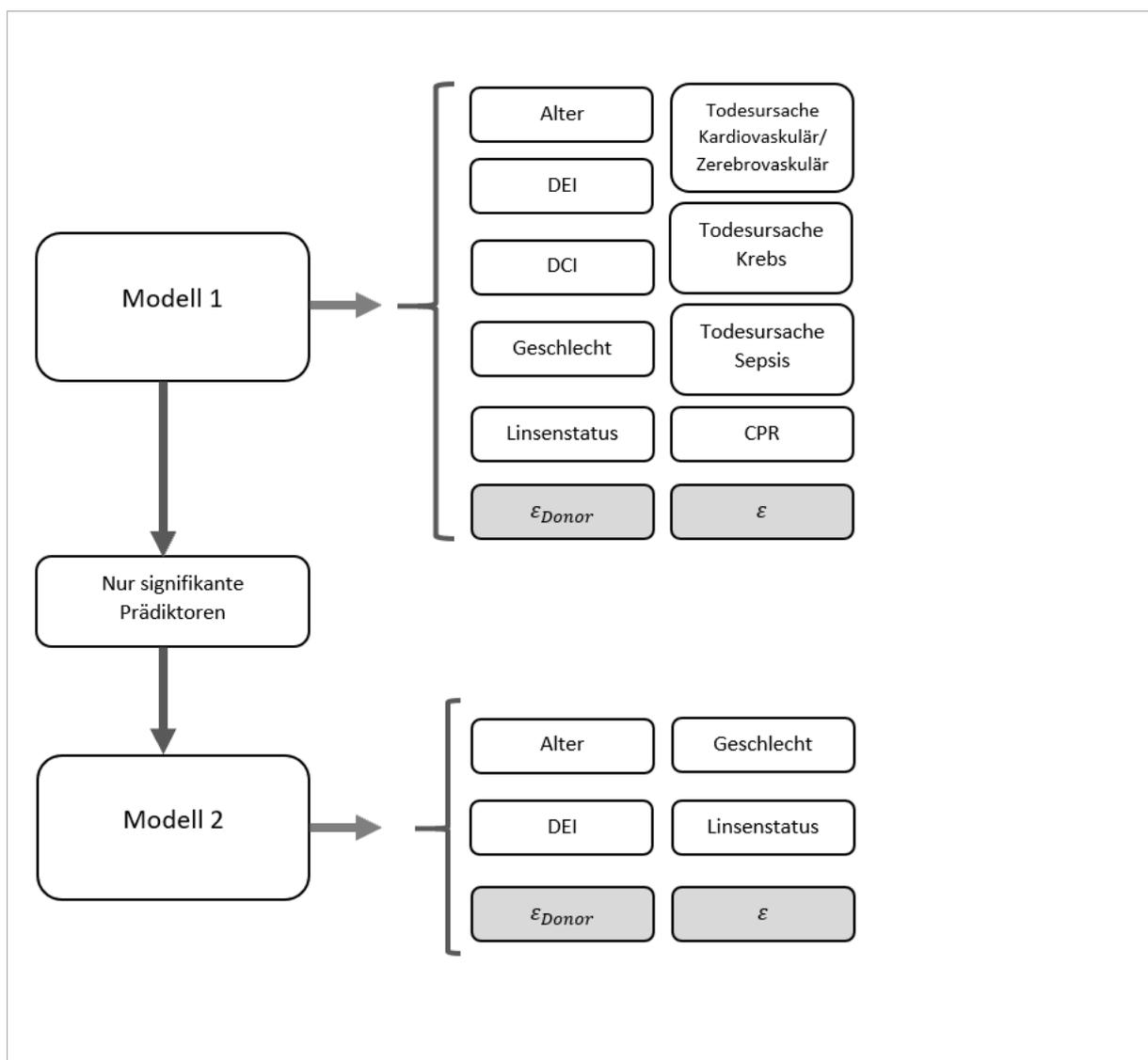


Abbildung 4-1. Anpassung des Linear Mixed Models  
 $\varepsilon_{\text{Donor}}$ : zufälliger Effekt Spender,  $\varepsilon$ : zufälliger Effekt

<sup>13</sup> Die Konstante  $b_0$  repräsentiert die ECD, wenn es keine Prädiktoren gäbe, also alle Prädiktoren = 0 wären.

*Tabelle 4-3. Modellanpassung, Test auf feste Effekte (abhängige Variable: ECD)*

---

Alter:  $F(1, 539,9) = 10,2; p < 0,001$

DEI:  $F(1, 501,5) = 25,5; p < 0,001$

DCI:  $F(1, 512,1) = 1,2; p = 0,283$

Geschlecht  $F(1, 502,9) = 18,8; p < 0,001$

Linsenstatus:  $F(2, 864,1) = 39,0; p < 0,001$

Todesursache Kardio-/Zerebrovaskulär:  $F(1, 499,8) = 0,14; p = 0,707$

Todesursache Krebs:  $F(1, 500,3) = 0,02; p = 0,887$

Todesursache Sepsis:  $F(1, 497,1) = 0,04; p = 0,838$

CPR:  $F(1, 496,9) = 2,27; p = 0,133$

---

## 4.5.2 Bootstrapping

Um fehlerhafte Annahmen durch eine möglicherweise eingeschränkte Normalverteilung auszuschließen, wurden die Standardfehler, p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle zusätzlich durch Bootstrapping mittels der *Bias corrected and accelerated* (BCa)-Methode bestimmt. Für Fälle, in denen diese Methode nicht möglich ist, wurden die Konfidenzintervalle mittels der Perzentil-Methode bestimmt und separat ausgewiesen.

## 4.6 Logistische Regression

### 4.6.1 Modellanpassung

Für die logistische Regression wurde ein schrittweises Erstellungsverfahren gewählt. Als abhängige Variable diente die corneale Eignung zur Transplantation mit zwei Ausprägungen (Cornea geeignet zur Transplantation – Cornea verworfen). Zunächst wurden – basierend auf dem “Prinzip der Sparsamkeit” (*Principle of Parsimony*) [69] – mehrere aufeinander aufbauende Modelle erstellt (s. Abbildung 4-2). Ausgehend vom ersten Modell wurden dabei schrittweise potentielle Prädiktoren und denkbare Interaktionsterme eingeschlossen (*Method: Enter*). Anschließend wurde das Modell angepasst. Dazu wurden alle Modelle miteinander verglichen und anhand der Chi-Quadrat-Statistik (*Omnibus Test of Model Coefficients, Chi-square statistic*) das “sparsamste” Modell ausgewählt, in dem alle Variablen nicht berücksichtigt wurden, die keinen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung des Modells leisteten. Die Prädiktoren Alter, DEI, Linsenstatus, Geschlecht und CPR wurden in das endgültige Modell eingeschlossen, wohingegen die DCI und die Todesursachen keine Verbesserung des Modells

ergaben. Die Überprüfung auf mögliche Störgrößen und Ausreißer erfolgte mittels 'Cook's Distance', 'Leverage Hat Values', *Standardized residuals* und *DFBeta* (zur Definition und Anwendung s. Tabelle 4-4).

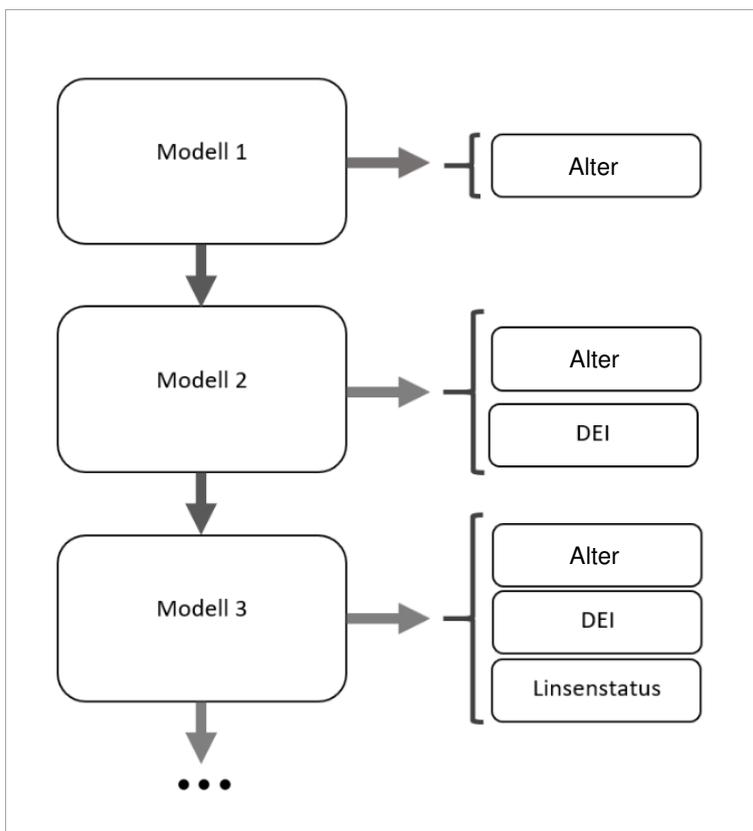


Abbildung 4-2. Modellanpassung der logistischen Regression  
Darstellung nach Field 2018 [69], modifiziert

Tabelle 4-4. Analyse von Residuen (*Residual Statistics*): Verwendete Schätzer der Störgrößen und Ausreißer

|   |   |  |
|---|---|--|
| <i>Cook's distance</i>                                  | Maß für den Gesamteinfluss eines Falls auf das Modell                       | Sollte < 1 sein  |
| <i>Leverage (Hat Values)</i>                            | Maß für den Einfluss eines Falls auf die Vorhersage eines Wertes            | Liegt zwischen 0 (kein Einfluss) und 1 (vollständiger Einfluss); erwarteter Wert: $(k+1)/N$ (k: Anzahl der Prädiktoren, N: Stichprobengröße) |
| <i>Standardised Residuals</i>                           | Die Residuen eines Modells, dargestellt in Standardabweichungen             | Maximal 5 % sollten außerhalb $\pm 1,96$ liegen, höchstens 1 % sollte außerhalb $\pm 2,58$ liegen  |
| <i>DFBeta for the constant/ for the first predictor</i> | Die Differenz einer Parameter-schätzung vor und nach Ausschluss eines Falls | Sollte < 1 sein  |

Anmerkung: Inhalte dieser Tabelle entstammen Quelle [69] (übersetzt)

### 4.6.2 Bootstrapping

Die 95 %-Konfidenzintervalle der Schätzungen der festen Effekte wurden mittels Bootstrapping bestimmt, um Fehler durch eine möglicherweise eingeschränkte Normalverteilung zu vermeiden.

### 4.6.3 Anpassungsgüte des Modells

Zur Bewertung der Anpassungsgüte des Modells wurde eine auf die logistische Regression abgestimmte R-Statistik mit dem Hosmer-Lemeshow-Maß  $R_L^2$ , Cox and Snell-Maß  $R_{CS}^2$  und Nagelkerkes  $R_N^2$  vorgenommen.

Zur Bestimmung der Vorhersagegenauigkeit der logistischen Regression wurde eine Klassifizierungstabelle erstellt. Diese stellt die beobachteten Werte den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten gegenüber und erlaubt so die Bestimmung des Prozentsatzes der richtigen Vorhersagen.<sup>14</sup>

## 4.7 Umgang mit fehlenden Datenpunkten

Die im Datensatz enthaltenen Spendermerkmale hatten einen unterschiedlich großen Anteil fehlender Werte. Da alle Daten im Klinikalltag erfasst wurden, ist davon auszugehen, dass die Daten teilweise nicht erfasst oder nicht notiert wurden (*missing observation*). In der vorliegenden Untersuchung wurde zum Umgang mit fehlenden Werten die Auswertung der vorhandenen Daten (*analysis of observed data*) beschlossen. Ein Spender wurde demnach bei allen fehlenden Merkmalen aus der Auswertung genommen, verblieb bei allen vorhandenen Merkmalen im Datensatz (vgl. [70], S. 467). Zu jeder Auswertung wurde daher die Fallzahl separat ausgewiesen.

---

<sup>14</sup> Die Auswertung orientierte sich an Quelle [71] (Logistische Regression).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Statistik

Zwischen 2014 und 2016 wurden in der Hornhautbank Rheinland-Pfalz der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz 2032 Corneae von 1019 Spendern entnommen. Sie bilden die Datengrundlage für alle Auswertungen dieser Arbeit. Von allen entnommenen Corneae erwiesen sich 44,5 % (905 Corneae) als nicht geeignet für die Transplantation.

#### 5.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter des Spenderkollektivs lag bei  $74,6 \pm 12,4$  Jahren (min/max 17/103 Jahre,  $N = 1018$ ). Bezüglich des Durchschnittsalters zeigte sich kein Anstieg im untersuchten Zeitraum (Mittelwert 2014:  $74,8 \pm 12,5$  Jahre, 2015:  $73,2 \pm 13,1$  Jahre, 2016:  $75,8 \pm 11,7$  Jahre,  $N = 1018$ ). Während die 70–79-jährigen im Jahr 2014 jedoch die anteilig stärkste Altersgruppe mit 34,5 % bildeten, stellten in 2015 und 2016 die 80–89-jährigen die relative Mehrheit des Spenderkollektivs (31,7 % und 35,3 %,  $N = 1018$ ).

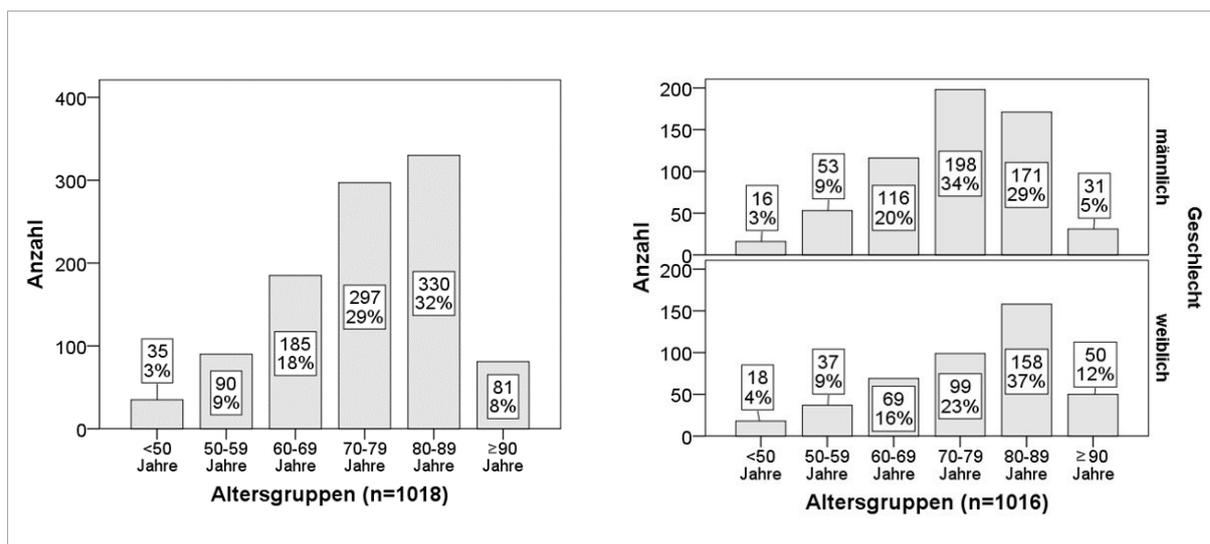


Abbildung 5-1. Altersstruktur des Spenderkollektivs, Vergleich Altersstruktur zwischen den Geschlechtern

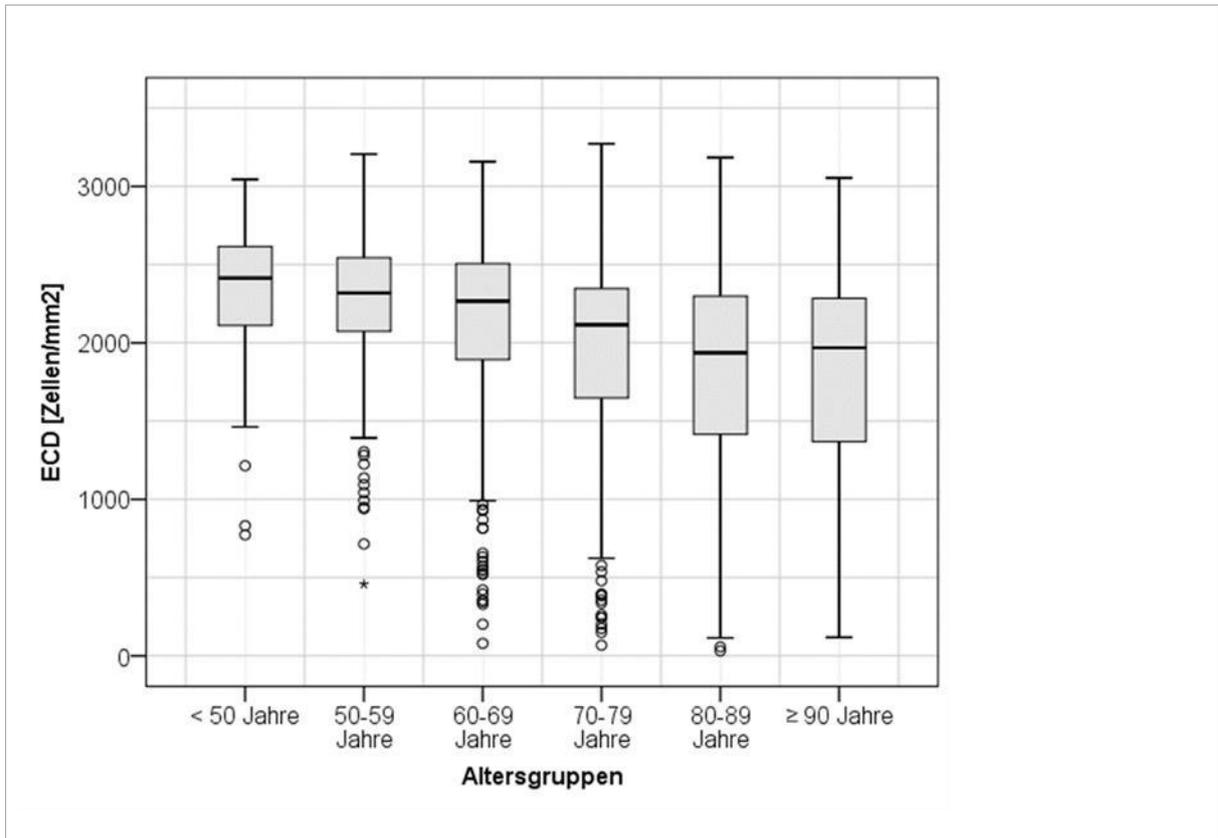


Abbildung 5-2. Boxplots ECD (Median/Quartile): Vergleich Altersgruppen

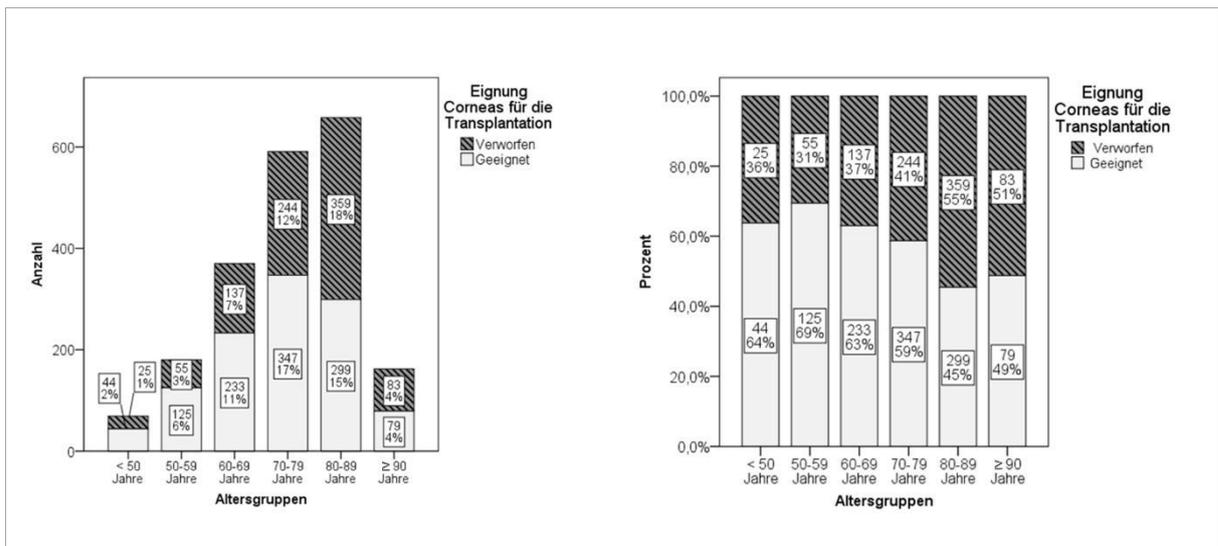


Abbildung 5-3. Verwendungs- und Verwurfraten Spenderhornhäute nach Altersgruppen, prozentuale Anteile

### 5.1.2 Geschlecht

Eine Mehrheit von 57,5 % der Spender war männlich, 42,5 % waren weiblich (N = 1017). Die männlichen Spender waren mit einem Mittelwert von  $73,8 \pm 11,6$  Jahren im Durchschnitt jünger als die weiblichen mit  $75,8 \pm 13,3$  Jahren (N = 1016). Dies zeigte sich auch in der Verteilung der Altersgruppen. Bei den männlichen Spendern überwogen anteilmäßig die Gruppe der 70–79-jährigen (33,8 % aller männlichen Spender, N = 585), bei den Frauen die Gruppe der 80–89-jährigen (36,7 % aller weiblichen Spender, N = 431). Männer waren relativ häufiger von malignen Karzinomen als Frauen betroffen, Frauen hatten eine relativ erhöhte Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse und Sepsis (s. Anhang, Tabelle 9-2).

### 5.1.3 Körperseite

1018 Corneae (50,1 %) stammten von rechten Augen, 1014 Corneae (49,9 %) von linken Augen. 1013 Spender spendeten beide Hornhäute, 5 Spender nur die rechte und 1 Spender nur die linke Cornea.

### 5.1.4 Linsenstatus

Über natürliche Linsen verfügten 63,4 % Prozent der Augen (Phakie), 35,8 % Prozent der Augen hatten künstliche Linsen (Pseudophakie), bei 0,8 % fehlte die Linse (Aphakie) (N = 2014). Im Spenderkollektiv zeigte sich eine Zunahme der Pseudophakie im Untersuchungszeitraum. Im Jahr 2014 stammten 32,4 %, im Jahr 2015 36,4 % und im Jahr 2016 bereits 38,5 % aller gespendeten Corneae aus pseudophaken Augen. Bei den Frauen war der Anteil an künstlichen Linsen höher als bei den Männern (43,4 % im Vergleich zu 30,3 %, N = 2010). Der Anteil der pseudophaken Augen nahm entsprechend der Altersgruppen stetig zu (s. Abbildung 5-5). Sowohl in der Gruppe der 80–89-jährigen als auch in der Gruppe der 90–99-jährigen stammte die absolute Mehrheit der Corneae von pseudophaken Augen (53,2 % und 69,2 %, N = 2012).

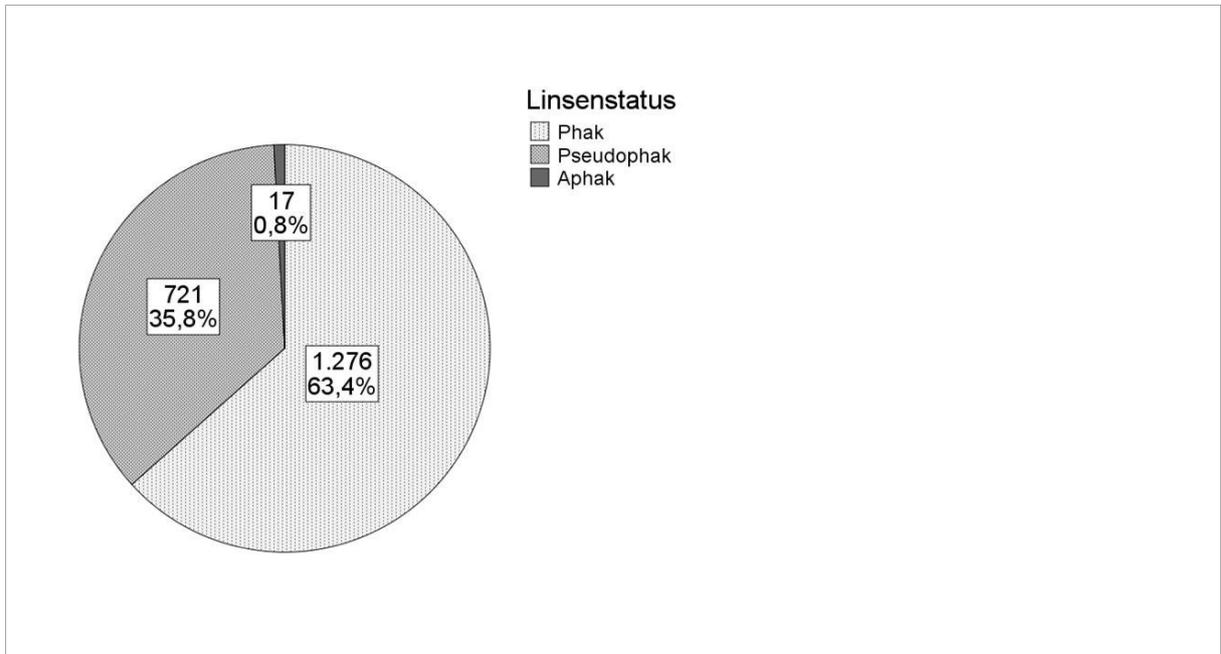


Abbildung 5-4. Häufigkeiten/Prozentuale Anteile Linsenstatus

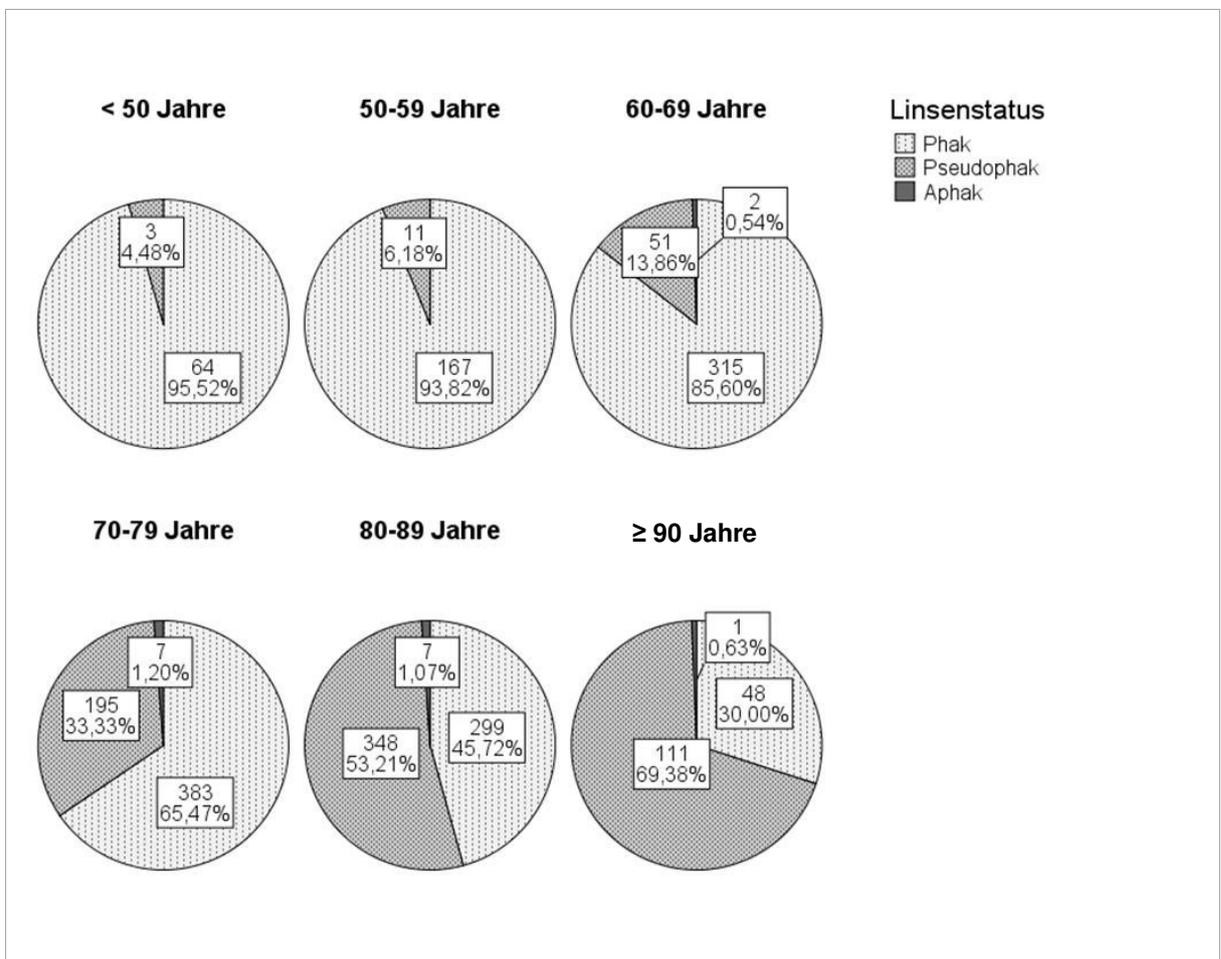


Abbildung 5-5. Linsenstatus, Vergleich Altersgruppen

## 5.1.5 Postmortem-Intervalle

### 5.1.5.1 Death-To-Explantation-Interval

Die durchschnittliche Zeit vom Tod des Spenders bis zur Explantation der Cornea betrug  $30,7 \pm 16,0$  h (min/max 1 h/72 h, N = 2012). Im untersuchten Zeitraum zeigte sich kein Trend bezüglich der DEI (Mittelwert 2014:  $30,8 \pm 16,9$  h, 2015:  $29,3 \pm 16,6$  h, 2016:  $32,0 \pm 15,6$  h, N = 2012). Die relative Mehrheit aller Corneae wurde zwischen 0–24 h entnommen (44,5 %), zwischen > 24–48 h wurden 39,4 % entnommen, zwischen > 48–72 h wurden 16,1 % der Corneae entnommen (s. Abbildung 5-6). Keine Cornea überschritt den zulässigen Entnahmezeitraum (maximal 72 h).

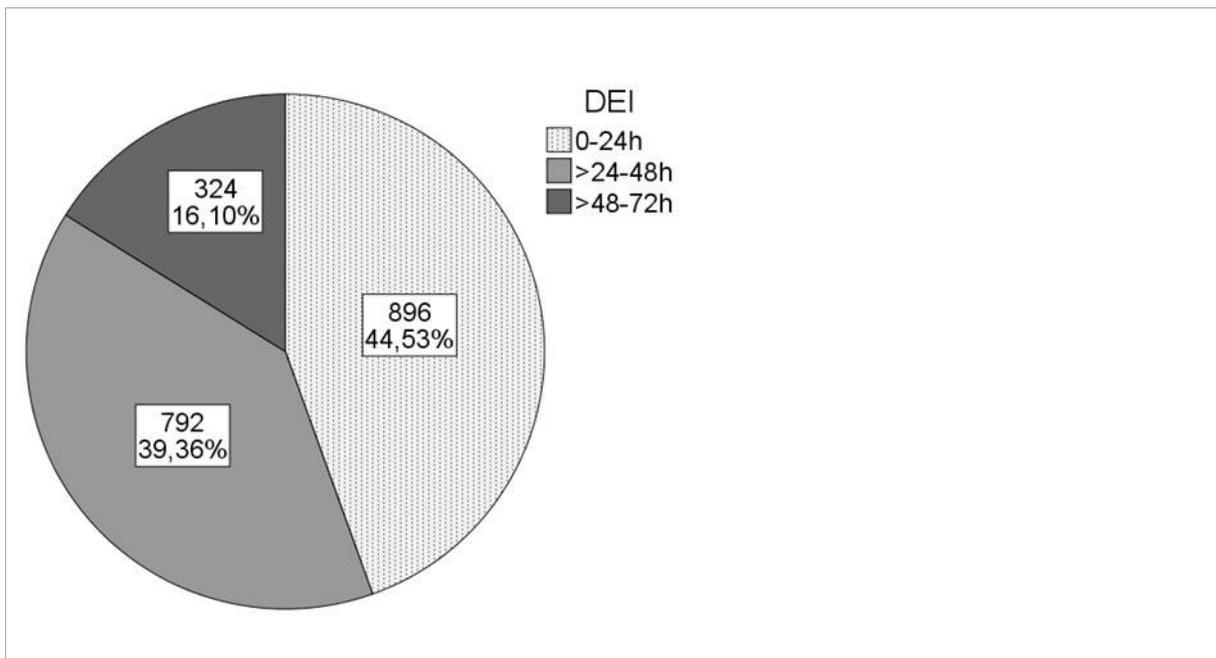


Abbildung 5-6. DEI, Einteilung in Gruppen

### 5.1.5.2 Death-To-Cooling-Interval

Die durchschnittliche Dauer von Tod des Spenders bis zur Kühlung des Spenders betrug  $7,8 \pm 7,2$  h (min/max 0,2 h/75,1 h<sup>15</sup>, N = 646). Während 2014 und 2015 die durchschnittliche DCI Entnahmedauer gleich blieb (Mittelwert 2014:  $7,9 \pm 6,8$  h, N = 230; Mittelwert 2015:  $7,9 \pm 8,0$  h, N = 199), sank sie in 2016 leicht (Mittelwert 2016:  $7,6 \pm 7,1$  h, N = 214).

<sup>15</sup> Bei dem Einzelwert 75,1 h erfolgte aufgrund des ungewöhnlich hohen Wertes eine Fallprüfung. Es handelt sich bei diesem Wert um einen Ausreißer, bei dem die Kühlung des Spenderleichnams ungewöhnlich spät erfolgte. Die Entnahme fand innerhalb des durch die Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank [62] vorgeschriebenen Zeitrahmens von 72 h statt.

### 5.1.6 Todesursachen

An kardiovaskulären Erkrankungen verstarben 39,1 % (N = 839), an einer Krebserkrankung 35,1 % (N = 838), an einer Sepsis 16,0 % der Hornhautspender (N = 850).<sup>16</sup> Am häufigsten war die Todesursache „kardiovaskuläre Erkrankung“ in der Altersgruppe 80–89 Jahre, die Todesursache „Krebs“ war in der Altersgruppe 70–79 Jahre am häufigsten, die Todesursache „Sepsis“ war in der Altersgruppe 80–89 Jahre am häufigsten. Im Verlauf von 2014–2016 zeigte sich eine Abnahme der Häufigkeit von kardiovaskulären und malignen Tumorerkrankungen sowie eine Zunahme von septischen Krankheitsverläufen mit Todesfolge (s.

Abbildung 5-7)

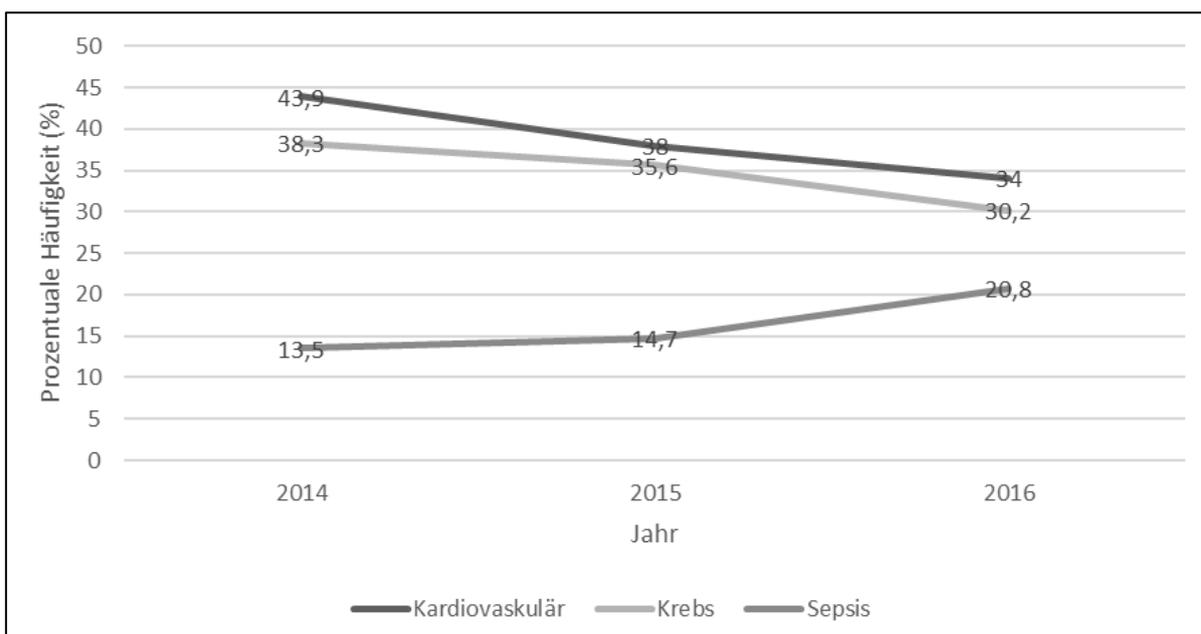


Abbildung 5-7. Todesursachen: Prozentuale Häufigkeiten im Spenderkollektiv<sup>17</sup>

### 5.1.7 Kardiopulmonale Reanimation

Eine CPR wurde bei 34 Spendern (3,7 %) durchgeführt (N = 930). Von allen Spendern, die eine CPR erhalten hatten, starben 56,7 % (17 Spender) an einer kardiovaskulären Grunderkrankung (N = 839). Umgekehrt erhielten von allen Spendern mit kardiovaskulär bedingter To-

<sup>16</sup> Kombination mehrerer Todesursachen und dementsprechend Mehrfachangabe bei einem Patienten möglich

<sup>17</sup> Mehrfachnennung der Todesursache möglich: Spender gehen ggf. mehrfach in die jeweiligen Kategorien ein.  $N_{\text{kardiovaskulär}} = 839$ ,  $N_{\text{Krebs}} = 838$ ,  $N_{\text{Sepsis}} = 850$

desursache 5,2 % eine CPR, bei allen Spendern ohne kardiovaskuläre Todesursache erhielten nur 2,5 % eine CPR (N = 839). Von allen Krebspatienten erhielt die fast vollständige Mehrheit (99,6 %) keine Reanimation, unter den Nicht-Krebspatienten erhielten 94,8 % keine Reanimation (N = 838). Kein Spender mit Todesursache Sepsis wurde reanimiert. Die Reanimationsrate war unter Männern (4,4 %) höher als unter Frauen (2,3 %) (N = 928). Der Altersmittelwert jener Spender, die keine CPR erhalten hatten, lag höher ( $74,7 \pm 12,5$  Jahre, N = 896) als von Spendern, die eine CPR erhalten hatten ( $70,5 \pm 12,9$  Jahre, N = 34), der Unterschied war jedoch nicht signifikant  $t(927) = 1,907$ ,  $p = 0,06$  (T-Test für unabhängige Stichproben, vgl. dazu Abbildung 5-8, Tabelle 9-7).

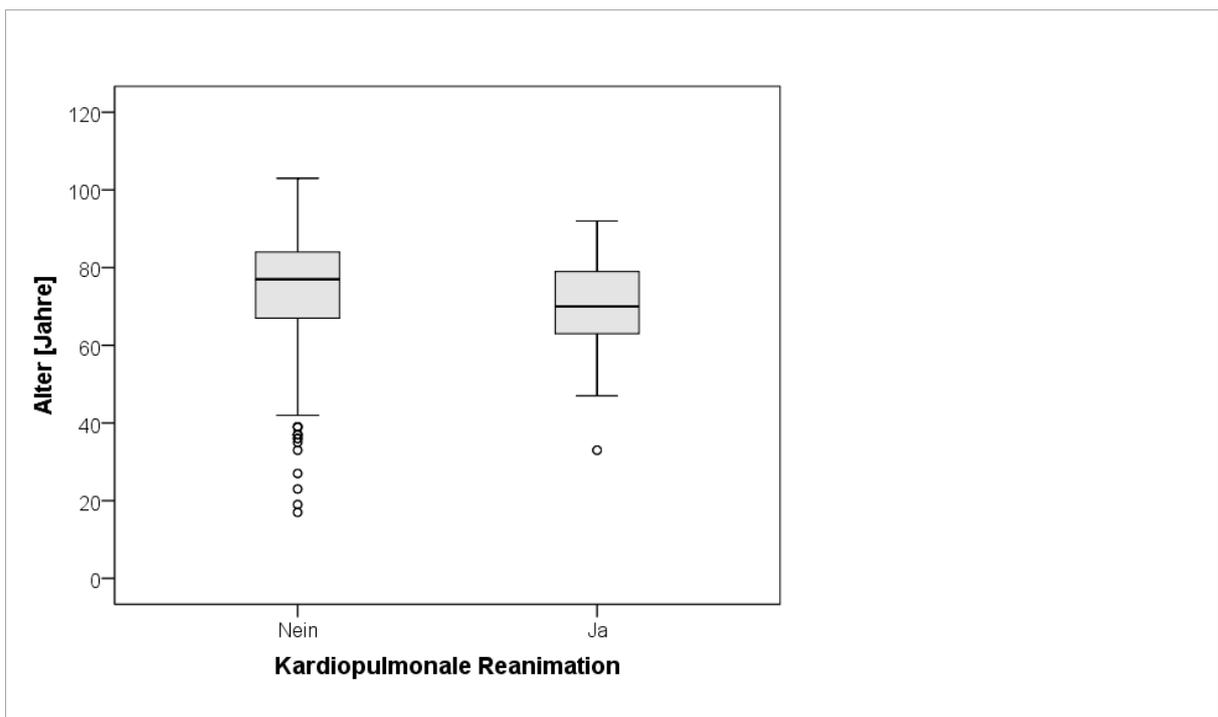


Abbildung 5-8. Boxplots Alter (Median/Quartile), Vergleich Durchführung CPR

### 5.1.8 Verwendungs- und Verwurfraten Corneae

Von allen entnommenen Corneae erwiesen sich 44,5 % (905 Corneae) als nicht geeignet für die Transplantation. Der mit Abstand häufigste Grund für das Verwerfen von Hornhäuten war eine  $ECD < 1500$  Zellen/ $\text{mm}^2$  bei der Primärbegutachtung der Cornea (23 % aller entnommenen Corneae und 52 % aller verworfenen Corneae). Weitere häufige Ursachen für das Verwerfen von Corneae waren eine positive Serologie des Spenders (7 % aller entnommenen Corneae und 15 % aller verworfenen Corneae) sowie die Kategorie  $ECD < 2000/\text{mm}^2$ /Überschreitung der maximalen cornealen Lagerungsdauer (6 % aller entnommenen Corneae und 14 % aller verworfenen Corneae) (s. Abbildung 5-9).

## Ergebnisse

Tabelle 5-1. Verwendungs- und Verwurfraten Corneae: Demografische Angaben zum Spender

|                                     | Geeignet für die Transplantation | Verworfen    |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Anzahl (%) [N = 2032]               | 1127 (55,5 %)                    | 905 (44,5 %) |
| Geschlecht [N = 2028]               |                                  |              |
| Corneae von männlichen Spendern (%) | 622 (53,3 %)                     | 544 (46,7 %) |
| Corneae von weiblichen Spendern (%) | 503 (58,4 %)                     | 359 (41,6 %) |
| Seite [N = 2032]                    |                                  |              |
| Rechte Corneae (%)                  | 573 (56,3 %)                     | 445 (43,7 %) |
| Linke Corneae (%)                   | 554 (54,6 %)                     | 460 (45,4 %) |
| Linsenstatus [N = 2014]             |                                  |              |
| Phakie (%)                          | 812 (63,6 %)                     | 464 (36,4 %) |
| Pseudophakie (%)                    | 302 (41,9 %)                     | 419 (58,1 %) |
| Aphakie (%)                         | 7 (41,2 %)                       | 10 (58,8 %)  |

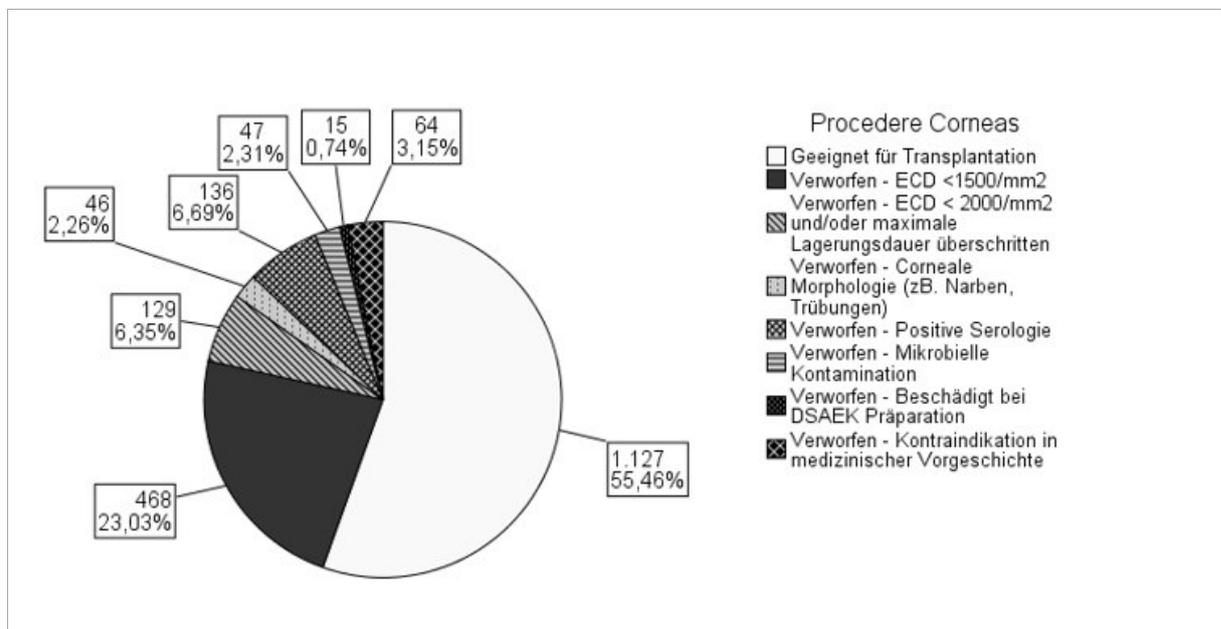


Abbildung 5-9. Übersicht Procedere Corneae (Verwendet/Verworfen)

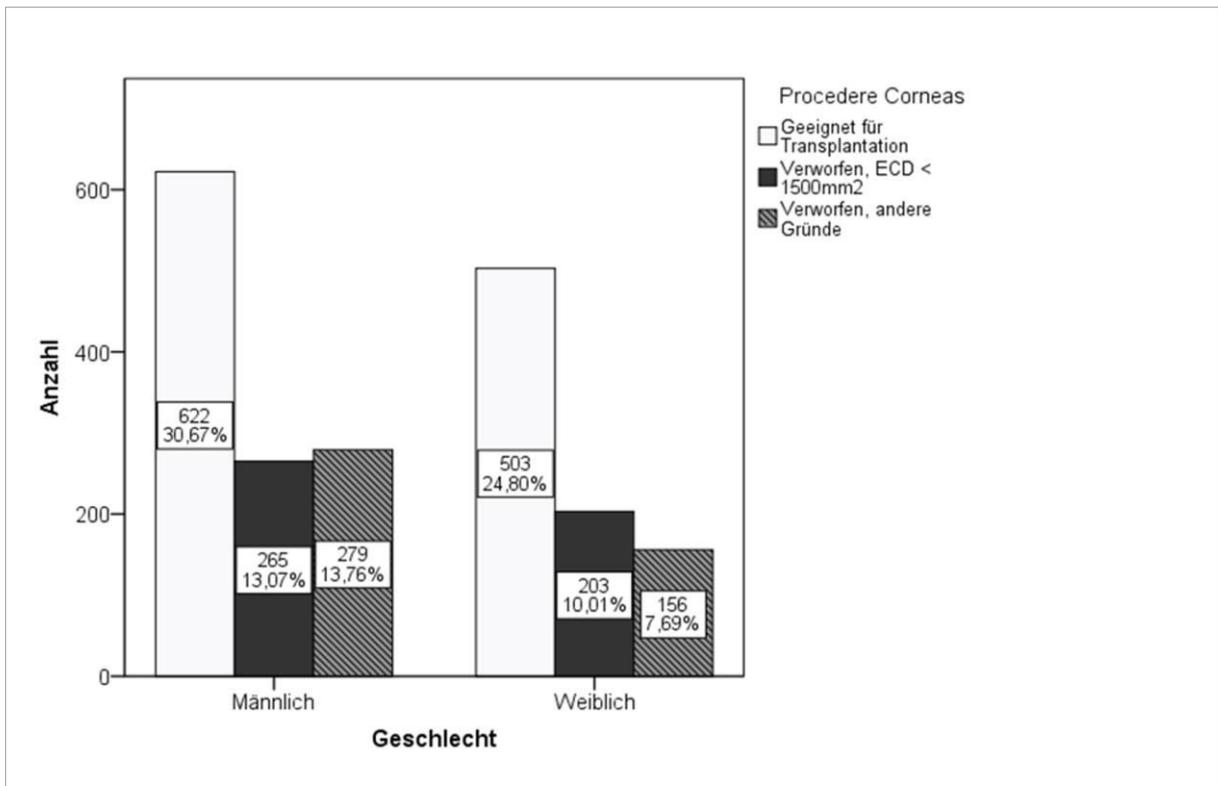


Abbildung 5-10. Eignung/Ausschluss Corneae, Betrachtung nach Geschlecht

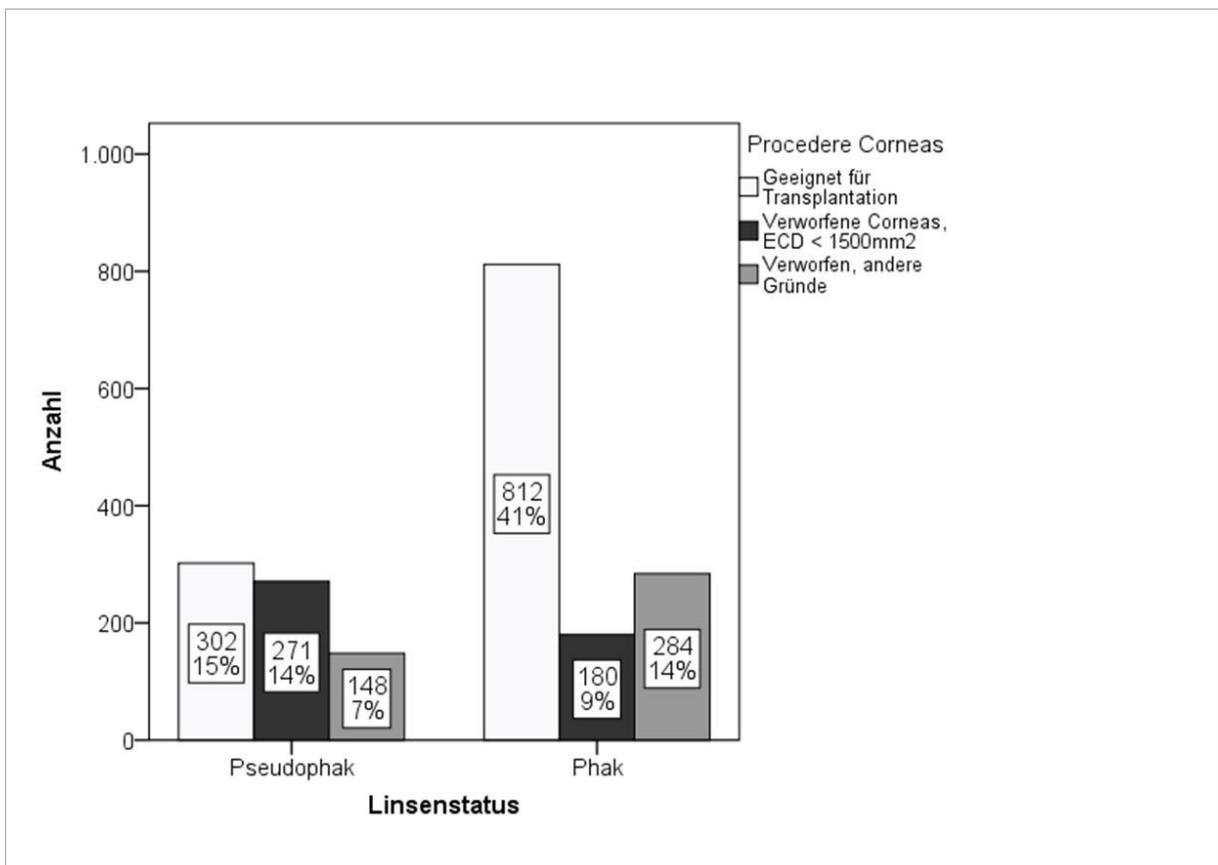


Abbildung 5-11. Eignung/Ausschluss Corneae, Vergleich Phakie und Pseudophakie

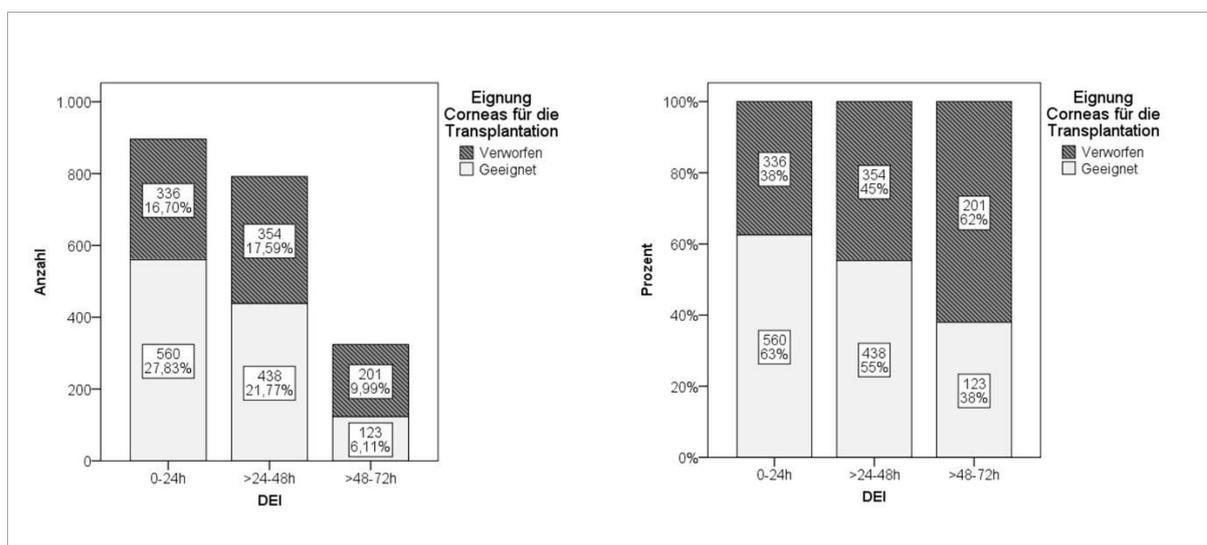


Abbildung 5-12. DEI – Eignung Corneae für Transplantation, Häufigkeiten und prozentuale Anteile

### 5.1.9 Endothelzelldichte

Die durchschnittliche ECD<sup>18</sup> aller Hornhäute lag bei  $1976 \pm 606$  Zellen/mm<sup>2</sup> (min/max 32/3272 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 1857). Die durchschnittliche ECD aller verworfenen Hornhäute lag bei  $1476 \pm 578$  Zellen/mm<sup>2</sup> (min/max 32/3077 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 730).<sup>19</sup> Die durchschnittliche ECD aller verwendeten Hornhäute lag bei  $2299 \pm 349$  Zellen/mm<sup>2</sup> (min/max 385/3272 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 1127).

Bei Frauen ( $2018 \pm 581$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 118/3142 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 789) lag die ECD im Mittel höher als bei Männern ( $1944 \pm 622$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3272 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 1064), der Unterschied wurde mit einem t-Test für unabhängige Stichproben überprüft und ist statistisch signifikant,  $t(1851) = -2,612$ ,  $p < 0,01$ ; Effektstärke nach Cohen (1992)  $r = 0,06$  (vgl. [71]).

In der nach Altersgruppen differenzierten Darstellung der ECD-Mittelwerte zeigte sich ein starker Abwärtstrend der ECD mit zunehmendem Alter (s. Abbildung 5-13). Dieser Abwärtstrend zeigte sich bei Männern ungleich stärker als bei Frauen (s. Abbildung 5-13): Ab einem Alter

<sup>18</sup> Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Angaben der ECD auf die erste Messung der ECD im Rahmen der Inkulturnahme (s. Abschnitt 3.11.6). Berücksichtigt werden dabei die ECD aller entnommenen Hornhäute, für die eine ECD festgehalten wurde. Wie in Abschnitt 3.11.6 beschrieben, lag für einen Teil der entnommenen Hornhäute keine Angabe einer ECD vor (keine Angabe/ – / 0 Zellen/mm<sup>2</sup>); diese Hornhäute wurden ausgeschlossen und sind daher nicht Bestandteil der Auswertungen (N = 175).  
<sup>19</sup> Bei N = 175 der entnommenen Hornhäute lag keine Angabe einer ECD vor (keine Angabe/ – / 0 Zellen/mm<sup>2</sup>). Diese wurden ausgeschlossen und sind kein Gegenstand der folgenden Auswertungen.

von 70 Jahren und älter stagnierte der Mittelwert der ECD von Frauen und fiel nicht unter eine Dichte von 1900 Zellen/mm<sup>2</sup> (vgl. Abbildung 5-13).

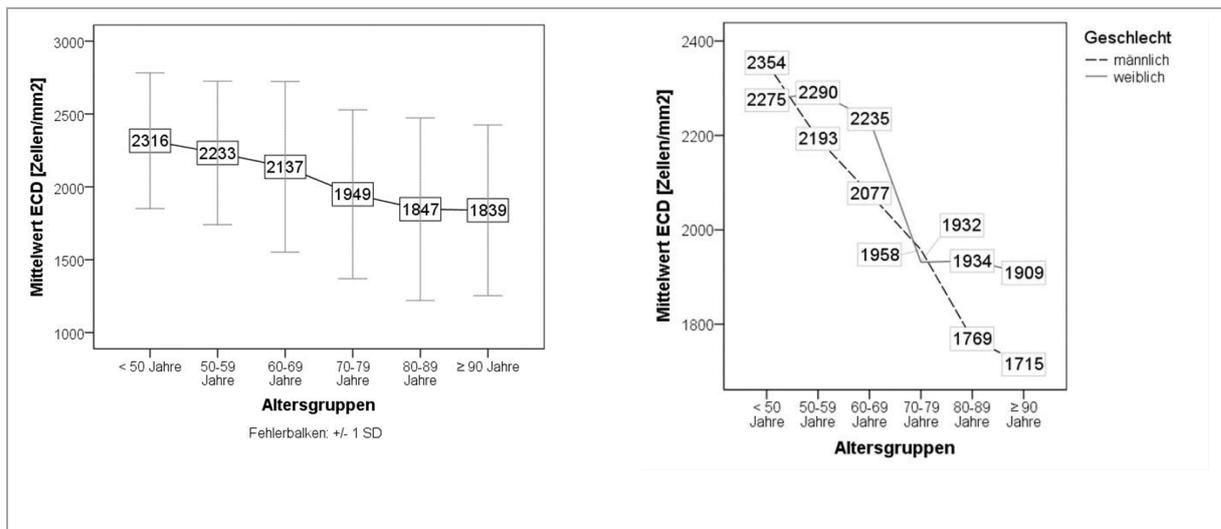


Abbildung 5-13. Mittelwerte ECD nach Altersgruppen, Vergleich zwischen den Geschlechtern

Die durchschnittliche ECD lag bei Corneae aus rechten Augen im Mittel etwas niedriger als bei Corneae aus linken Augen (Rechts:  $1968 \pm 614$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 68/3206 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 931; Links:  $1983 \pm 597$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3272 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 926). Der Unterschied wurde mittels eines t-Test für unabhängige Stichproben untersucht und ist statistisch nicht signifikant  $t(1855) = -0,562$ ,  $p = 0,57$ .

In Bezug auf den Linsenstatus zeigten sich deutliche Unterschiede in der ECD. So lag der Mittelwert von phaken Augen weit über denen von pseudophaken und aphaken Augen (Phak:  $2152 \pm 523$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 68/3272 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 1157; Pseudophak  $1687 \pm 619$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3055 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 668; Aphak:  $1678 \pm 738$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 202/2706 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 16, vgl. Abbildung 5-14).

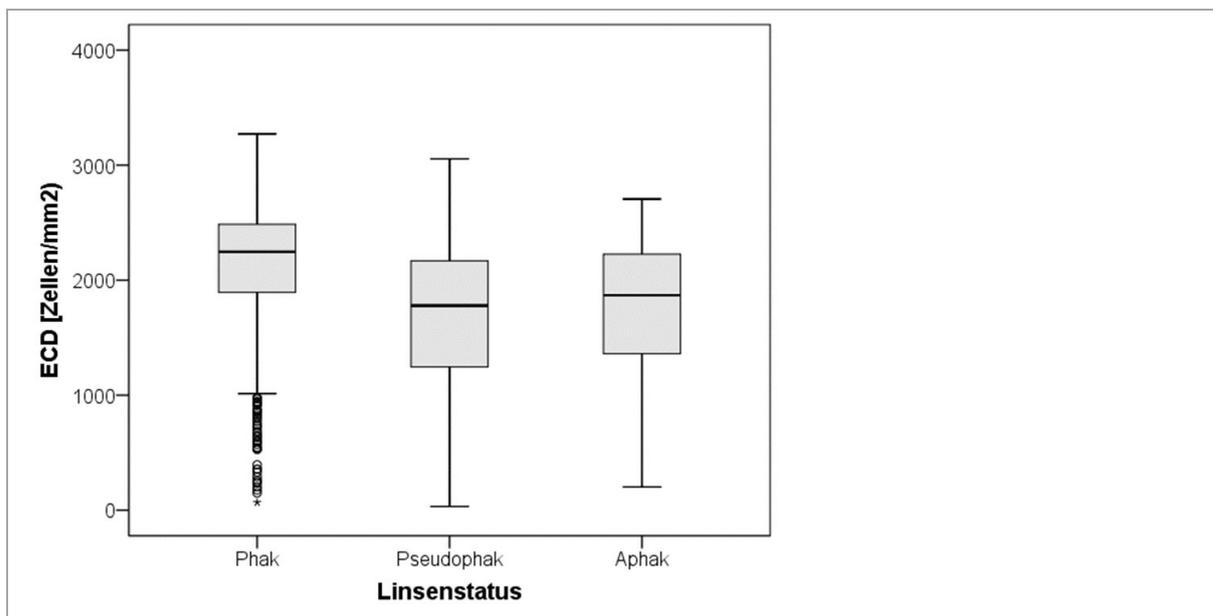


Abbildung 5-14. Boxplots ECD (Median/Quartile), Vergleich Linsenstatus

Der ECD-Mittelwert war umso höher, je weniger Zeit zwischen dem Tod des Spenders und der Explantation der Cornea vergangen war (DEI 0–24 h:  $2069 \pm 584$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 57/3272 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 832; DEI > 24–48 h:  $1974 \pm 597$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3183 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 725; DEI > 48–72 h:  $1726 \pm 623$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 118/2999 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 280).

In Bezug auf das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen der untersuchten Todesursachen zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen. Der ECD-Mittelwert lag leicht höher bei Spendern, die keine kardiovaskuläre Erkrankung als Todesursache hatten (nicht kardiovaskulär:  $1984 \pm 596$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3157 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 928), als bei Patienten mit kardiovaskulärer Todesursache (kardiovaskulär:  $1946 \pm 600$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 80/3070 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 595). Spender, die an einer malignen Tumorerkrankung verstorben waren, hatten einen geringfügig höheren ECD-Mittelwert als Patienten ohne Tumorerkrankung (Krebs:  $1999 \pm 595$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 57/3157 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 518; kein Krebs:  $1950 \pm 601$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3158 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 1001). Bei Spendern ohne Todesursache Sepsis lag der ECD-Mittelwert etwas höher als bei Spendern mit Sepsis (keine Sepsis:  $1977 \pm 599$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 68/2930 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 1297; Sepsis:  $1920 \pm 591$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3158 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 246).

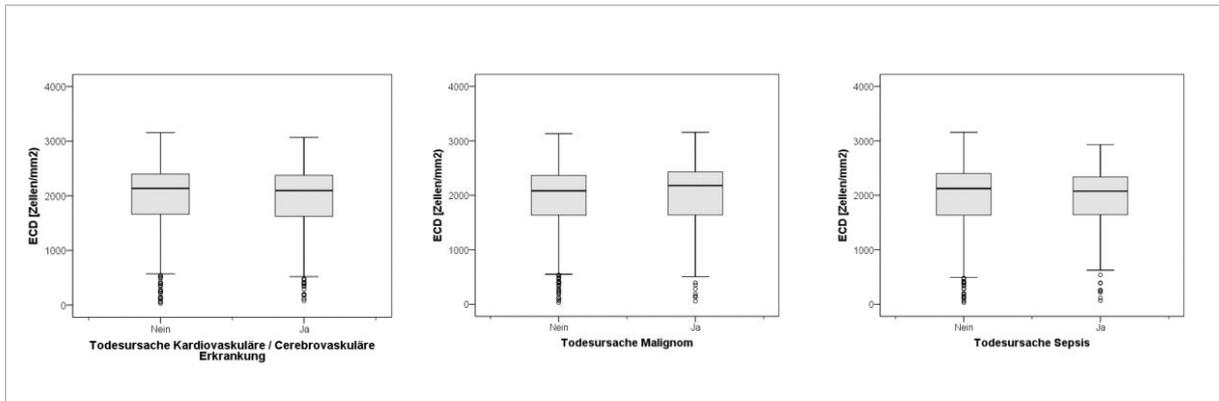


Abbildung 5-15. Boxplots ECD (Median/Quartile), Vergleich Todesursachen

Deutlicher war der Unterschied bei Augenhornhäuten von Patienten, die eine CPR erhalten hatten. Der ECD-Mittelwert lag hier deutlich über dem von Spendern ohne Reanimation (CPR:  $2181 \pm 503$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 795/2918 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 63; keine CPR:  $1956 \pm 607$  Zellen/mm<sup>2</sup>, min/max 32/3158 Zellen/mm<sup>2</sup>, N = 1622).

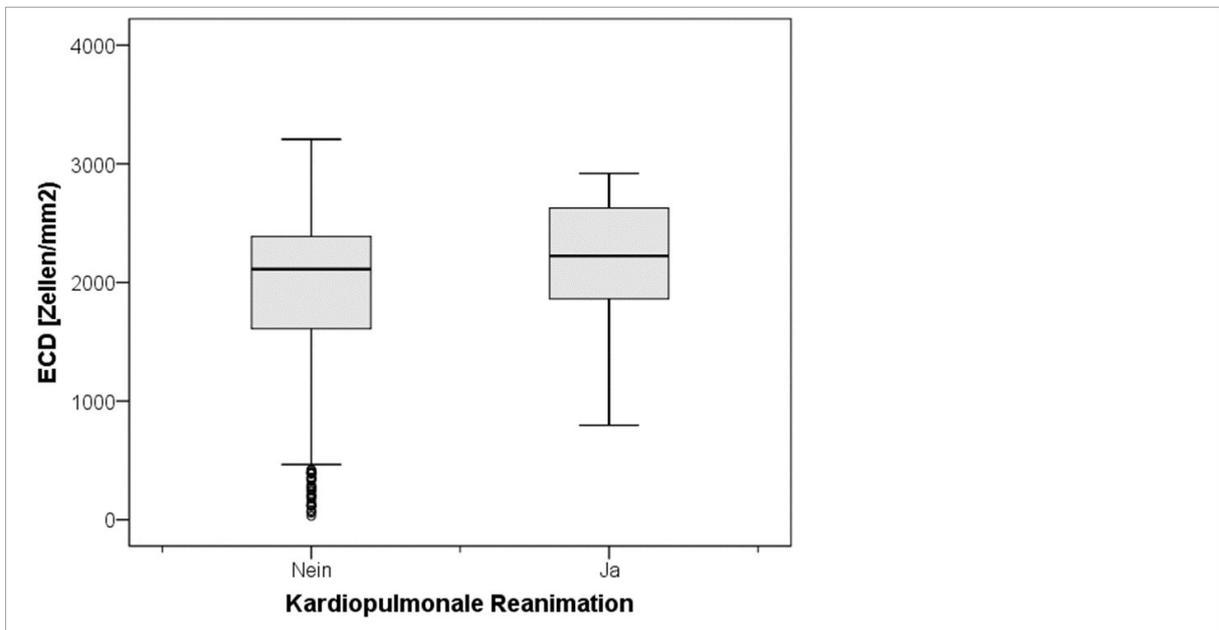


Abbildung 5-16. Boxplots ECD (Median/Quartile), Vergleich Durchführung CPR

## 5.2 Kategoriale Auswertungen

Die kategorialen Merkmale Geschlecht, Todesursache (kardiovaskuläre/ zerebrovaskuläre Erkrankung, Malignom, Sepsis) sowie CPR (unabhängige Variablen) wurden auf signifikante Unterschiede in Bezug auf die corneale Verwendbarkeit (abhängige Variable) mit dem  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstest getestet (s. Tabelle 4-2). Die Variable „Linsenstatus“ wurde aufgrund geringer Zelhäufigkeiten der Kategorie „Aphakie“ zusätzlich mit dem exakten Test nach Fisher untersucht (s. Tabelle 5-3). Um eine Kumulierung der  $\alpha$ -Fehler zu vermeiden, wurde das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  entsprechend der Anzahl der durchgeführten Testungen angepasst und auf  $p < \frac{0,05}{6}$  ( $p < 0,008$ ) (s. Abschnitt 4.3).

*Tabelle 5-2. Übersicht der Null- und Alternativhypothesen für den Chi-Quadrat-Test*

| Variablen                                    | Hypothesen   |
|--|--|
| Geschlecht                                   | <p><b>H<sub>0</sub></b>: Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für Transplantation.</p> <p><b>H<sub>1</sub></b>: Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für Transplantation.</p>   |
| Linsenstatus                                 | <p><b>H<sub>0</sub></b>: Der Linsenstatus hat keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation</p> <p><b>H<sub>1</sub></b>: Der Linsenstatus hat einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation</p>   |
| Todesursache    Kar-<br>dio-/Zerebrovaskulär | <p><b>H<sub>0</sub></b>: Kardio-/Zerebrovaskuläre Todesursachen haben keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation</p> <p><b>H<sub>1</sub></b>: Kardio-/Zerebrovaskuläre Todesursachen haben einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation</p> |
| Todesursache    Malignom                     | <p><b>H<sub>0</sub></b>: Malignome als Todesursache haben keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.</p> <p><b>H<sub>1</sub></b>: Malignome als Todesursache haben einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.</p>                               |
| Todesursache Sepsis                          | <p><b>H<sub>0</sub></b>: Sepsis als Todesursache hat keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.</p> <p><b>H<sub>1</sub></b>: Sepsis als Todesursache hat einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.</p>   |
| CPR  | <p><b>H<sub>0</sub></b>: Die Durchführung einer CPR hat keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation</p> <p><b>H<sub>1</sub></b>: Die Durchführung einer CPR hat einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation</p>                                     |

Die drei Merkmale Geschlecht ( $p < 0,08$ ), Linsenstatus ( $p < 0,001$ ) und CPR ( $p < 0,08$ ) erbrachten signifikante  $p$ -Werte (s. Tabelle 5-3) und führten zur Annahme der Alternativhypothese. Keine statistische Signifikanz zeigte sich im Chi-Quadrat-Test bei Betrachtung der Todesursachen und der cornealen Verwendbarkeit für die Transplantation (s. Tabelle 5-3), die Nullhypothese wurde dementsprechend beibehalten (s. Tabelle 9-3, Anhang).

*Tabelle 5-3. Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests/des exakten Tests nach Fisher*

|   |
|---|
| Geschlecht: $X^2(2, N = 2028) = 10,24, p < 0,008, Cramers V = 0,07, p < 0,008$                        |
| Todesursache Kardio-/Zerebrovaskulär: $X^2(2, N = 1674) = 3,51, p = 0,17$                             |
| Todesursache Krebs: $X^2(2, N = 1672) = 2,50, p = 0,29$   |
| Todesursache Sepsis: $X^2(2, N = 1696) = 3,00, p = 0,22$  |
| CPR: $X^2(2, N = 1854) = 12,75, p < 0,008, Cramers V = 0,08, p < 0,008$                               |
| Linsenstatus <sup>a</sup> : Fisher ( $N = 2014$ ) = 152,96, $p < 0,001, Cramers V = 0,197, p < 0,001$ |

<sup>a</sup> Aufgrund geringer Zellhäufigkeiten ( $< 5$ ) bedingt durch die Kategorie Aphakie wurde für die Variable Linsenstatus der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

### 5.3 Bivariate Korrelationen

Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson erbrachten eine signifikant negative Korrelation zwischen Alter und ECD sowie zwischen DEI und ECD (beide  $p < 0,001$ ). Jedoch war die Effektstärke in beiden Fällen eher gering (Pearson: -0,26 sowie -0,19). Keine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen ECD und DCI (s. Tabelle 5-4).

*Tabelle 5-4. Korrelationskoeffizienten nach Pearson/Spearman Rho*

|       | Pearson                      | Spearman                       |
|-------|------------------------------|--------------------------------|
| Alter | $r(1853) = -0,26, p < 0,001$ | $r_s(1855) = -0,27, p < 0,001$ |
| DEI   | $r(1835) = -0,19, p < 0,001$ | $r_s(1837) = -0,20, p < 0,001$ |
| DCI   | $r(1162) = -0,03, p = 0,14$  | $r_s(1164) = 0,02, p = 0,20$   |

### 5.4 Linear Mixed Model

Ein Linear Mixed Model soll über den potentiellen Einfluss der untersuchten Parameter auf die ECD Aufschluss geben (zur Vorgehensweise s. Abschnitt 4.5). Als abhängige Variable (*Outcome*) diene die ECD, als zufälliger Effekt der Spender (s. Abschnitt 4.5).

Im Ausgangsmodell waren alle potentiellen Prädiktoren als feste Effekte enthalten (s. Abschnitt 4.5). Dieses Modell ermittelte für die Prädiktoren Alter, DEI, Geschlecht und Linsenstatus statistisch signifikanten Einfluss auf die ECD (s. Tabelle 4-3). Die spenderabhängigen Faktoren DCI, Todesursache (kardiovaskulär/ zerebrovaskulär, Krebs, Sepsis) und CPR waren nicht signifikant und wurden im vereinfachten Modell nicht berücksichtigt. Eine Tabelle mit Schätzung der festen Effekte aller potentiellen Prädiktoren inklusive der nicht-signifikanten findet sich im Anhang (s. Tabelle 9-5). Die im Rahmen der Anpassung erstellte und modifizierte Formel (s. auch Abschnitt 4.5, Formel 2) fasst das endgültige Modell zusammen:

$$ECD_i = b_0 + b_1 \text{Alter}_i + b_2 \text{DEI}_i + b_3 \text{Linsenstatus}_j + b_4 \text{Geschlecht}_j + \varepsilon_{Donor} + \varepsilon$$

Formel 2.  $b_0$ : Konstante,  $b_{1-4}$ : mit jeweiligem Prädiktor assoziierte Parameter (quantifizieren das Verhältnis zwischen ECD und Prädiktor),  $i = 1 \dots n$ ,  $j = \text{Kategorie}$ ,  $\varepsilon_{Donor}$ : zufälliger Effekt Spender,  $\varepsilon$ : zufälliger Effekt

Im angepassten, vereinfachten Modell sind somit ausschließlich die signifikanten Prädiktoren enthalten.

Tabelle 5-5. Lineare Regressionsanalyse mittels Mixed Model: Angepasstes Modell; Schätzungen fester Parameter (Abhängige Variable: ECD, zufälliger Effekt: Spender)

| Parameter        | Schätzung<br>(Zellen/mm <sup>2</sup> ) | SE<br>(± Zellen/mm <sup>2</sup> ) | p-Wert  | 95 % Konfidenzintervall<br>(Zellen/mm <sup>2</sup> ) |
|------------------|--|-----------------------------------|---------|--|
| Konstante        | 2919,0                                 | 149,3                             | < 0,001 | [2625,6; 3212,4]                                     |
| Linsenstatus     |  |                                   |         |  |
| Aphakie          | -87,4                                  | 155,5                             | 0,574   | [-392,6; 217,8]                                      |
| Pseudophakie     | -377,5                                 | 42,3                              | < 0,001 | [-460,4; -294,5]                                     |
| Phakie           | –                                      | –                                 | –       | –  |
| Geschlecht       |  |                                   |         |  |
| Männlich         | -188,5                                 | 44,2                              | < 0,001 | [-275,4; -101,6]                                     |
| Weiblich         | –                                      | –                                 | –       | –  |
| DEI (pro Stunde) | -7,3                                   | 1,9                               | < 0,001 | [-9,9; -4,6]   |
| Alter (pro Jahr) | -6,2                                   | 1,91                              | 0,001   | [-9,9; -2,4]   |

Anmerkung: Die Schätzung der festen Parameter ist nur gültig unter der Voraussetzung, dass die anderen Parameter konstant gehalten werden

### 5.4.1 Signifikante Prädiktoren<sup>20</sup>

Der Test auf feste Effekte zeigte einen signifikanten Einfluss des Linsenstatus auf die ECD  $F(2, 873,0) = 39,9, p < 0,001$ . Dabei wirkte sich eine Pseudophakie des Spenderauges im Vergleich zur Phakie negativ auf die ECD aus: Die Schätzung fester Parameter ergab, dass Corneae von pseudophaken Augen im Vergleich zu phaken Augen  $-378$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $[-460,4; -294,5]$ ,  $p < 0,001$ , aufwiesen. Für aphake Augen waren die Ergebnisse nicht signifikant ( $p = 0,574$ ) und zeigten ein breites Konfidenzintervall mit Werten im positiven und negativen Bereich  $[-392,6; 217,8]$ . Tabelle 5-6 zeigt zur Veranschaulichung die geschätzten Randmittel – also die Berechnung der ECD von Augenhornhäuten von phaken und pseudophaken Augen mittels der geschätzten festen Parameter für den Linsenstatus.

Das Geschlecht zeigte einen signifikanten Einfluss auf die ECD  $F(1, 507,9) = 18,1 p < 0,001$ . Dabei ergab sich ein negativer Einfluss des männlichen Geschlechts auf die ECD: Die Schätzung fester Parameter indiziert, dass bei Corneae von männlichen Spendern von einer um  $-188,5$  Zellen/mm<sup>2</sup> reduzierten ECD im Vergleich zu Corneae von weiblichen Spendern auszugehen ist. Tabelle 5-6 zeigt zur Veranschaulichung die geschätzten Randmittel – also die Berechnung der ECD von Männern und Frauen mittels des geschätzten festen Parameters für das Geschlecht.

*Tabelle 5-6. Geschätzte Randmittel*

|                           | Mittelwert (Zellen/mm <sup>2</sup> )<br>[95 %-Konfidenzintervall] | SE |
|---------------------------|---|----|
| Geschlecht                |   |    |
| <i>Männlich</i>           | 1896 [1783; 2008]   | 58 |
| <i>Weiblich</i>           | 2084 [1964; 2204]   | 61 |
| Linsenstatus <sup>a</sup> |   |    |
| <i>Pseudophakie</i>       | 1767 [1700; 1834]   | 34 |
| <i>Phakie</i>             | 2145 [2091; 2198]   | 27 |

*Anmerkung: Berechnung der Kovariaten: Alter = 75,34, DEI = 29,58*

*<sup>a</sup> Aphakie nicht aufgeführt, da nicht signifikant*

Das Alter zeigte einen signifikanten Einfluss auf die ECD  $F(1, 546,6) = 10,4 p = 0,001$ . Die Schätzung des festen Parameters von  $-6,3$  Zellen/mm<sup>2</sup> ergab, dass die Augenhornhaut pro

<sup>20</sup> Für diesen Abschnitt ist zu berücksichtigen: Die Schätzung fester Parameter ist nur gültig unter der Voraussetzung, dass die anderen Parameter konstant gehalten werden. Die Angabe der Signifikanzen bezieht sich auf den Test für feste Effekte (vgl. Abschnitt 4.5.1)

Jahr 6,2 Zellen/mm<sup>2</sup> verliert. Das Konfidenzintervall bestätigt, dass mit 95 %-iger Sicherheit von einem negativen Einfluss des Alters ausgegangen werden kann [-9,9; 2,4].

DEI zeigte einen signifikanten Einfluss auf die ECD  $F(1, 508,4) = 28,7, p < 0,001$ . Die Schätzung des festen Parameters von -7,3 Zellen/mm<sup>2</sup> gab an, dass die Augenhornhaut mit jeder zusätzlichen Stunde, die zwischen Tod und Entnahme vergeht, 7,3 Zellen/mm<sup>2</sup> einbüßt. Auch hier zeigt das Konfidenzintervall, dass mit 95-prozentiger Sicherheit von einem negativen Effekt des DEI ausgegangen werden kann [-9,9; -4,6].

#### 5.4.2 Der Einfluss zufälliger Effekte

Tabelle 5-7 zeigt, dass die zufällige spenderabhängige Varianz signifikant war und der Spender als erklärender zufälliger Faktor berücksichtigt werden muss. Die hohe Standardabweichung (Wurzel der Varianz) von  $\pm 454$  Zellen/mm<sup>2</sup> deutet darauf hin, dass große individuelle Unterschiede zwischen den Spendern bestehen, die durch die vorhandenen Variablen noch nicht ausreichend erklärt werden.

*Tabelle 5-7. Auswertung Linear Mixed Model: Schätzungen von Kovarianzparametern [95 %-Konfidenzintervalle]*

| Parameter  | Schätzung                 | SE    |
|--|---------------------------|-------|
| Varianz Spender  | 206412** [178390; 238836] | 15365 |
| Standardabweichung Spender ( $\sqrt{\text{Varianz}}$ ) | 454  [ 422  ,  489 ]      | 124   |

\*\* p < 0,001

#### 5.4.3 Bootstrapping

Tabelle 5-8 zeigt die Ergebnisse des Bootstrapping. Alle signifikanten p-Werte aus der ohne Bootstrap durchgeführten Analyse blieben signifikant mit  $p = 0,001$ . Der Standardfehler und die Weite der 95 %-Konfidenzintervalle nahmen für den Prädiktor Linsenstatus (Pseudophakie) leicht zu, bei Alter, DEI und Geschlecht (Männlich) ab. Zusammenfassend ergaben sich mit dieser robusten Methode keine wesentlichen Änderungen der oben beschriebenen Zusammenhänge.

*Tabelle 5-8. Bootstrapping. Lineare Regressionsanalyse mittels Mixed Model: Angepass-tes Modell; Schätzungen fester Parameter (Abhängige Variable: ECD, zufälliger Effekt: Spender)*

Mit 95 % BCa-Bootstrap generierte Standardfehler, p-Werte und Konfidenzintervalle; ba-sierend auf 999 Proben.

| Parameter    | Schätzung<br>(Zellen/mm <sup>2</sup> ) | SE<br>(± Zellen/mm <sup>2</sup> ) | p-Wert | 95 %-Konfidenzinter-<br>valle (Zellen/mm <sup>2</sup> ) |
|--------------|--|-----------------------------------|--------|---|
| Konstante    | 2919,0                                 | 85,8                              | 0,001  | [2766,5; 3145,5]  |
| Linsenstatus |  |                                   |        |   |
| Aphakie      | -87,4                                  | 195,8                             | 0,666  | [-507,6 <sup>a</sup> ; 230,9]                           |
| Pseudophakie | -377,5                                 | 55,3                              | 0,001  | [-507,8; -194,9]  |
| Phakie       | –                                      | –                                 | –      | –   |
| Geschlecht   |  |                                   |        |   |
| Männlich     | -188,5                                 | 23,6                              | 0,001  | [-243,5; -122,9]  |
| Weiblich     | –                                      | –                                 | –      | –   |
| DEI          | -7,3                                   | 0,7                               | 0,001  | [-8,6; -6,1]  |
| Age          | -6,2                                   | 1,24                              | 0,001  | [-8,2; -4,9]  |

*Anmerkung: Die Schätzung der festen Parameter ist nur gültig unter der Voraussetzung, dass die anderen Parameter konstant gehalten werden.*

<sup>a</sup> Berechnung mit Perzentilmethode statt mit BCa-Methode

## 5.5 Logistische Regression

Zur Klärung der Fragestellung, welche Faktoren mit welcher Effektstärke beeinflussen, ob eine Hornhaut verwendet werden kann (oder im Umkehrschluss für die Transplantation verworfen werden muss), wurde eine Logistische Regression durchgeführt (zur Methodik s. Abschnitt 4.6). Als abhängige Variable diente die „Eignung Cornea für die Transplantation“ mit den zwei Ausprägungen „Cornea geeignet zur Transplantation – Cornea verworfen“. Die Auswertung der logistischen Regression orientierte sich an Quelle [69] und [72].

Tabelle 5-9. Koeffizienten des logistischen Modells; abhängige Variable: Eignung Cornea (0 = verworfen, 1 = verwendet)

[95 % BCa-Bootstrap Konfidenzintervalle basierend auf 1000 Proben in Klammern]

|                           | Regressions-koeffizient b | 95 %-Konfidenzintervall für Odds Ratio |            |             |
|---------------------------|---------------------------|--|------------|-------------|
|                           |                           | Unterer Wert                           | Odds Ratio | Oberer Wert |
| Eingeschlossen            |                           |  |            |             |
| Konstante                 | 3,21 [2,32; 4,28]         |  |            |             |
| Alter                     | -0,01* [-0,02; -0,01]     | 0,98                                   | 0,99       | 0,99        |
| DEI                       | -0,02** [-0,03; -0,02]    | 0,97                                   | 0,98       | 0,98        |
| Linsenstatus (Pseudophak) | -0,73** [-0,96; -0,52]    | 0,39                                   | 0,48       | 0,60        |
| Geschlecht (Männlich)     | -0,32* [-0,52; -0,12]     | 0,59                                   | 0,72       | 0,89        |
| CPR (Nein)                | -0,80* [-1,56; -0,25]     | 0,25                                   | 0,45       | 0,81        |

Anmerkung:  $N = 1799$ ;  $n(\text{fehlend}) = 233$ ;  $R^2 = 0,06$  (Hosmer-Lemeshow),  $0,09$  (Cox-Snell),  $0,11$  (Nagelkerkes); Modell  $\chi^2(5) = 160,29$ ;  $p < 0,001$ . \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$

Das Modell war als Ganzes ( $\chi^2(5) = 160,29$ ;  $p < 0,001$ ) sowie mit den einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant. Höheres Alter, längere DEI, Pseudophakie, männliches Geschlecht und kein Erhalten einer CPR wirkten sich negativ auf die Wahrscheinlichkeit aus, dass die Cornea verwendbar war (s. Tabelle 5-9). Die relative Wahrscheinlichkeit einer verwendbaren Cornea verringerte sich mit steigendem Alter (b-Koeffizient negativ); stieg das Alter um ein Jahr, reduzierte sich die relative Wahrscheinlichkeit der Eignung der Cornea für die Transplantation um 1 % (Odds Ratio 0,99)<sup>21,22</sup>. Nahm DEI um eine Stunde zu, nahm die Chance, dass die Cornea für die Transplantation geeignet war, um 2 % ab (Odds Ratio 0,98). Bei Corneae aus pseudophaken Augen war die Wahrscheinlichkeit geringer als bei Corneae aus phaken Augen, dass die Augenhornhaut für die Transplantation geeignet war. Die relative Wahrscheinlichkeit, dass Corneae aus pseudophaken Augen für die Transplantation verwendbar waren, 52 % niedriger als bei phaken Augen (Odds Ratio 0,48). Für Corneae von männlichen Spendern war die relative Wahrscheinlichkeit, dass die Cornea verwendbar war, um 28 % niedriger als bei weiblichen Spendern (Odds Ratio 0,72). Die relative Wahrscheinlichkeit, dass eine Augenhornhaut eines Spenders, der keine CPR erhalten hatte, für die Transplantation geeignet

<sup>21</sup> Berechnung der relativen Wahrscheinlichkeit als prozentuale Angabe der Odds Ratio; vgl. z.B. Quelle [73]

<sup>22</sup> Dabei wird das Alter als linear angenommen (s. Abschnitt 2.1 Literaturdiskussion). Die Ergebnisse beziehen sich auf die untersuchte Grundgesamtheit (s. dazu Abschnitt 5.1 Deskriptive Statistik), Aussagen für Corneae von jungen Spendern (z. B. Kindern) können daher nicht geschlussfolgert werden.

war, lag 55 % niedriger im Vergleich zu Spendern, die eine CPR erhalten hatten (Odds Ratio 0,45), der tatsächliche Effekt in der Population könnte jedoch davon abweichen (95 %-Konfidenzintervall Odds Ratio 0,25 bzw. 0,81). Alle genannten Effekte gelten nur unter der Maßgabe, dass alle anderen Variablen konstant gehalten werden.

### 5.5.1 Anpassungsgüte Logistische Regression (*Goodness of Fit*)

#### 5.5.1.1 R-Quadrat

Das  $R^2$  nach Nagelkerkes kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, je höher dabei der  $R^2$ -Wert liegt, desto besser erklärt das Modell die Daten [72]. Im vorliegenden Modell beträgt  $R^2$  nach Nagelkerkes 0,11. Dies entspricht nach Cohen (1988) einem mittleren Effekt ( $f = 0,395$ ) (s. dazu [72]).

#### 5.5.1.2 Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten und beobachtete Werte

Mittels einer Klassifizierungstabelle wurden die beobachteten Werte und die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten der logistischen Regression in einer Vierfeldertafel dargestellt und daraus der Prozentsatz der richtigen Vorhersagen ermittelt (s. dazu Abschnitt 4.6.3).

*Tabelle 5-10. Klassifizierungstabelle der logistischen Regression*

| Beobachtung       |           | Vorhersage<br>Eignung Cornea |           | Gesamtzahl<br>Cornea | Prozentsatz<br>der Richtigen [%] |
|-------------------|-----------|------------------------------|-----------|----------------------|----------------------------------|
|                   |           | Verwendet                    | Verworfen |                      |                                  |
| Eignung Cornea    | Verwendet | 743                          | 250       | 993                  | 74,8                             |
|                   | Verworfen | 397                          | 409       | 806                  | 50,7                             |
| Gesamtprozentsatz |           |                              |           |                      | 64,0                             |

Insgesamt wurden 64 % der Spender durch die logistische Regression richtig eingeordnet. Von den für die Transplantation geeigneten Augenhornhäuten wurden für 74,8 % die richtige Prognose getroffen (743 von 993 richtig vorhergesagt). Für die ausgeschlossenen Augenhornhäute wurde nur für 50,7 % die richtige Prognose getroffen (409 von 806 richtig vorhergesagt). Dies bedeutet, dass die logistische Regression die Eignung der Cornea besser vorhersagt als der Zufall, die Vorhersage prognostiziert die Verwendbarkeit von geeigneten Hornhäuten für die Transplantation jedoch mit weitaus höherer Wahrscheinlichkeit zutreffend als den Ausschluss von verworfenen Augenhornhäuten.

### **5.5.2 Residual-Statistik**

Die Analyse der Residuen mittels *Cook's Distance*, *Leverage (Hat Values)*, *Standardized Residuals* und *DFBeta* ergab keine Hinweise auf Ausreißer oder Störgrößen.

## 6 Diskussion

Aus den durchgeführten statistischen Analysen gehen folgende Erkenntnisse hervor, welche im anschließenden Abschnitt in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet werden: Erstens, Alter hat einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf die ECD und die Eignung der Cornea zur Transplantation. Zweitens, die ECD von Corneae von Frauen ist statistisch signifikant höher als bei Corneae von Männern. Männliches Geschlecht wirkt sich negativ auf die Wahrscheinlichkeit aus, dass die Cornea des Spenders zur Transplantation geeignet ist. Drittens: Corneae aus phaken Augen weisen statistisch signifikant eine höhere ECD auf als Corneae aus pseudophaken Augen. Ein pseudophaken Augenstatus wirkt sich negativ auf die Wahrscheinlichkeit aus, dass die Cornea zur Transplantation geeignet ist. Viertens: DEI hat einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf die ECD und die Eignung zur Transplantation. Fünftens: Die Todesursachen haben keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die ECD. Sechstens: Das DCI hat keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die ECD. Siebten: Die statistischen Ergebnisse bezüglich eines Einflusses einer CPR auf die ECD bzw. die Eignung zur Transplantation sind nicht eindeutig.

### 6.1 Statistisch signifikante Einflussfaktoren<sup>23</sup>

#### 6.1.1 Alter

Das Alter ist der wohl am häufigsten untersuchte Einflussfaktor auf die corneale Qualität [16-24, 28]. Obwohl dessen Einfluss von zahlreichen Studien nachgewiesen wurde, sind die praktischen Schlussfolgerungen durchaus unterschiedlich. In Deutschland gibt es keine Altersobergrenze für potentielle Spender [27]. Hofmann et al. (2017) berichten jedoch von mitunter auftretenden

“[...] Schwierigkeiten bei der Vermittlung durch die Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG), da das Donoralter von der transplantierenden Einrichtung als zu hoch angesehen wird, obwohl das Transplantat gemäß § 38 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) freigegeben wurde” [28].

---

<sup>23</sup> Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle in dieser Arbeit ermittelten und in der Diskussion besprochenen Forschungsergebnisse auf alle entnommenen Hornhäute, die nicht entsprechend der in den Abschnitten 3.10 und 3.11 beschriebenen Kriterien ausgeschlossen wurden (ergänzend s. Abschnitt 4.7).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Studie bestätigt, dass das Alter einen Einfluss auf die ECD, den Surrogatmarker für die corneale Qualität (vgl. Abschnitt 2.1), hat. Mittels der grafischen Darstellung zeigte sich, dass in höheren Altersgruppen durchschnittlich niedrigere ECD erreicht wurden, der Durchschnitt der 80–89-jährigen lag bei  $1846 \pm 627$  Zellen/mm<sup>2</sup>, der Durchschnitt der > 90-jährigen bei  $1839 \pm 586$  Zellen/mm<sup>2</sup> (vgl. Tabelle 9-1, Anhang). Dieser Wert lag deutlich niedriger als bei anderen Autoren, die sich mit den ECD-Mittelwerten älterer Spender auseinandergesetzt haben. Bei Gain et al. lag der durchschnittliche ECD-Mittelwert der über 85-jährigen bei 2135 Zellen/mm<sup>2</sup>. Bei Gavrilov et al. lag der Durchschnitt in der Gruppe der über 80-jährigen bei  $2059 \pm 313$  Zellen/mm<sup>2</sup> [16, 23]. Bei Gain et al. könnte dieser Unterschied durch ein anderes Studiendesign begründet sein. Die Gruppe der untersuchten Probanden war klein. Von initial 89 Corneae von Spendern über 85 Jahren wurden im Verlauf der Studie 51 Corneae verworfen. Zu den Ausschlussgründen gehörte auch eine geringe ECD. Die Autoren geben an, dass vor allem in der Gruppe der älteren Spender Augenhornhäute häufiger als bei den jungen Spendern aufgrund von „inadäquater ECD“ verworfen wurden. Die ECD wird in der Studie jedoch nur für die nicht-verworfenen Augenhornhäute angegeben [16]. Da in unserer Studie die ECD aller entnommenen Corneae (sofern sie bestimmt werden konnte und nicht mit 0 Zellen/mm<sup>2</sup> angegeben war) auch im Mittelwert berücksichtigt wurden, ist eine geringere ECD nachvollziehbar. Ein Vergleich des Studiendesigns von Gavrilov et al. mit unserer Studie zeigt, dass andere Faktoren zum Teil erheblich von unseren Vorgaben abwichen. So liegt in ihrer Studie der DEI-Mittelwert bei  $8,4 \pm 6$  h, in unserer Studie bei  $30,7 \pm 16$  h [23]. Da die Altersgruppen in beiden Studien anders eingeteilt wurden, sind die anderen Altersgruppen nicht direkt miteinander vergleichbar. Von jungen Spendern unter 50 Jahren abgesehen, scheinen jedoch die für die anderen Altersgruppen gemessenen Werte tendenziell über denen der vorliegenden Arbeit zu liegen, was ebenfalls für einen im Studiendesign begründeten Ursprung spricht.

Die genannten Autoren stellten jedoch weiterhin fest, dass signifikante Unterschiede zu jüngeren Spendern bestehen (s. Abschnitt 2.1). Auch in dieser Studie wird deutlich, dass jüngere Spender eindeutig höhere ECD aufweisen als ältere Spender (s. Abbildung 5-2, Abbildung 5-13). Umso erstaunlicher ist, dass von den Hornhäuten der 80-89-jährigen noch 45 % und bei den  $\geq 90$ -jährigen sogar 49 % die Kriterien für die Transplantation erfüllen (s. Abbildung 5-3).

Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman ergeben vergleichbare Werte, weshalb ein linearer, negativer Einfluss auf die ECD angenommen werden kann. Der statistisch signifikante negative Zusammenhang ist jedoch eher schwach ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,001$ ) und liegt somit weit unter jener Zusammenhangsstärke, die Galguskas et al. bei Patientenkollektiv ohne okuläre Vorerkrankungen ermitteln ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,01$ ) [17], ist aber durchaus mit jenem

von Linke et al. vergleichbar, die ihre Untersuchungen an einem vergleichbaren Spenderkollektiv retrospektiv anhand von Daten einer Hornhautbank ( $r = -0,341$ ,  $p < 0,001$ ) durchführten [26].

Das Linear Mixed Model zeigt einen signifikanten, aber moderaten Einfluss des Alters auf die ECD (s. Abschnitt 5.4). Ein direkter Vergleich zu anderen Studien ist insofern schwierig, dass in der beschriebenen Literatur kein Modell mit exakt gleichem Versuchsaufbau vorliegt (vgl. Abschnitt 2.1). Untersuchungen, die mit ähnlichen Methoden, wie der multiplen linearen Regressionsanalyse arbeiten, schätzen jedoch ebenfalls die Einflussstärke des Alterseffekts. So kommen McGlumphy et al. auf eine Einflussstärke von  $-5,16$  Zellen/ $\text{mm}^2$ , die mit jedem Lebensjahr verloren gehen (s. Abschnitt 2.1) [22]. Das Ergebnis dieser Untersuchung liegt mit einem geschätzten Verlust von  $6,2$  Zellen/Jahr relativ nah an jenem Ergebnis von McGlumphy et al. (s. Abschnitt 5.4, Tabelle 5-5).

In der logistischen Regression zeigt sich, dass ein höheres Alter einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea hat. Die logistischen Regressionen anderer Autoren wie Kwon et al. [19] und Armitage et al. [21] sind zwar thematisch mit der vorliegenden Untersuchung verwandt, aufgrund einer abweichenden Fragestellung jedoch nicht vergleichbar (vgl. Abschnitt 2.1 und 5.5). Um die Stärke des Effekts des Alters zu bestätigen, wären für die Zukunft Untersuchungen mit gleicher Fragestellung wünschenswert.

Für die Praxis stellt sich die Frage, welche Schlüsse aus den gewonnenen Ergebnissen gezogen werden können, welche Bedeutung also dem Faktor Alter in Bezug auf die Minderung der Hornhautqualität beizumessen ist. Dabei ergibt sich angesichts eines steigenden Bedarfes das Dilemma, dass der Bedarf zu großen Teilen durch Augenhornhäute älterer Spender gedeckt wird und werden muss, andererseits das Alter die ECD und die Eignung der Hornhaut zur Transplantation mindert (s. Abschnitt 5.4 und 5.5), ein höheres Alter somit zu höheren Verwurfraten führt (s. Abbildung 5-3 sowie Abschnitt 5.5).

Darüber, dass die Hornhäute von älteren Spendern bei ausreichender ECD eingesetzt werden sollten, herrscht bei vielen wissenschaftlichen Autoren derzeit Konsens [2, 16, 28], beispielsweise argumentieren Hofmann et al., dass mit Fortschreiten des demografischen Wandels ein Verzicht auf Hornhautspenden älterer Spender nicht zu vertreten sei [28].

Die Ergebnisse zeigen zwar einen beachtlichen Einfluss des Alters auf die ECD, aber auch weitere Faktoren wie DEI oder pseudophaker Linsenstatus zeigen einen negativen Einfluss in vergleichbarer Stärke. Eine separate Betrachtung des Faktors Alter scheint damit zu kurz zu greifen.

Unabhängig von anderen Faktoren, wie die höhere Rate der Pseudophakie, ist die Hälfte der von den über 80-jährigen Spender gewonnenen Hornhäuten für die Transplantation geeignet. Diese können durchaus bei älteren Empfängern verwendet werden. Die Vorteile der DMEK-Lamellen von älteren Spendern wurden bereits in der Literaturdiskussion erwähnt (vgl. Abschnitt 2.1) und sollten bei steigenden Zahlen der lamellaren Eingriffe berücksichtigt werden.

### 6.1.2 Geschlecht

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die corneale ECD von Frauen höher ist als bei Männern und bestätigen damit vorhergehende Berichte anderer Autoren [25, 33].

Bei Analyse der Spenderzusammensetzung überwiegt der Anteil der männlichen Spender (s. Abschnitt 5.1.2). Im Durchschnitt sind die weiblichen Spender älter als die männlichen, dennoch liegt ihre ECD im Durchschnitt höher als bei männlichen Spendern (s. Abschnitt 5.1.2 und 5.1.9). Im Linear Mixed Model führt der Einflussfaktor männliches Geschlecht zu einer niedrigeren ECD im Vergleich zu weiblichen Spendern (s. Abschnitt 5.4.1). Dabei schätzt das Modell die endothelialen Einbußen um 189 Zellen/mm<sup>2</sup> bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Spendern (s. Abschnitt 5.4.1). Auch in der logistischen Regression zeigt sich ein signifikanter negativer Einfluss des männlichen Geschlechtes auf die Verwendbarkeit der Cornea.

Für die Einschätzung der Effektstärke des Geschlechts auf die ECD, die im Linear Mixed Model geschätzt wurde, wäre der Vergleich mit anderen Studien interessant. Leider können jene Studien, die über eine höhere ECD bei Frauen berichten, durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden und abweichenden Aufbau nicht direkt mit den Ergebnissen dieser Studie in Beziehung gesetzt werden. Es zeigte sich jedoch, dass der ECD-Mittelwert aller Corneae weiblicher Spender im Durchschnitt um 3,8 % höher lag als der der männlichen Spender. Dies liegt deutlich über dem Ergebnis von Snellingen et al., die eine um 2,9 % höhere ECD bei Frauen im Vergleich zu Männern festgestellt hatten (s. Abschnitt 2.2) [25]. Higa et al. stellten (nach Alterskorrektur) bei Frauen eine um 1,1 % höhere ECD als bei Männern fest (s. Abschnitt 2.2), bei jedoch insgesamt weitaus höherer ECD in ihrem Probandenkollektiv [33].

Viele Studien, die einen potentiellen Zusammenhang zwischen Geschlecht und ECD beziehungsweise cornealer Eignung für die Transplantation untersuchten, konnten keinen Einfluss des Geschlechts auf die ECD feststellen (vgl. Abschnitt 2.2). Es stellt sich daher die Frage, warum unsere Studie mit einem deutlichen Einfluss des Geschlechtes zu einem anderen Ergebnis kommt. Für die Studie von Galgauskas et al., die mittels T-Test keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern fand, könnte man die abweichenden Ergebnisse durch ein vollkommen anderes Probandenkollektiv erklären. So beziehen sich die Untersuchungen nicht wie, in dieser Studie, auf verstorbene Spender, die Probanden wiesen zudem keine okulären

Vorerkrankungen auf [17]. Allerdings wurden auch die Studien, die in dieser Arbeit als Beispiel für eine höhere ECD bei Frauen aufgeführt werden, ebenfalls nicht an Hornhautspendern durchgeführt [25, 33]. Dies gilt jedoch nicht für McGlumphy et al., die ebenfalls eine retrospektive Studie anhand der Daten von Hornhautspendern durchführten [22]. Nicht nur ergaben sich in jener Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen, sondern lagen die Durchschnitte in der ECD zwischen Männern und Frauen auch sehr nah beieinander (s. Abschnitt 2.2) [22]. Auch Kwon et al. berichten über durchschnittliche ECD, die nur um eine Differenz von knapp 10 Zellen/mm<sup>2</sup> voneinander abweichen (s. Abschnitt 2.2). In ihren weitergehenden Tests zeigt sich ebenfalls kein Einfluss des Geschlechts, obwohl es sich um ein mit dieser Studie vergleichbares Spenderkollektiv mit vergleichbaren Anteilen an männlichen und weiblichen Spendern handelt, abgesehen von einem etwas größeren Anteil an jüngeren Spendern [19].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keine naheliegenden Gründe für ein Abweichen unserer Ergebnisse zu den Resultaten vorheriger Studien gefunden werden konnten. In den untersuchten Jahren gab es zwar deutliche Schwankungen im prozentualen Unterschied der ECD zwischen Frauen und Männern, jedoch zeigte sich in allen drei untersuchten Jahren, dass die ECD der Frauen stets über jener der Männer lag (2014: 6,9 % höher, 2015: 1,2 % höher, 2016: 3,4 % höher). Sämtliche von uns durchgeführten Tests bestätigten den negativen Einfluss des spenderabhängigen Faktors männliches Geschlecht für unser Spenderkollektiv, beispielsweise kann für das Linear Mixed Model dieser Einfluss mit 95 %-iger Sicherheit für unser Kollektiv angenommen werden. Ob unsere Ergebnisse auch für andere Hornhautbanken bestätigt werden können, sollte durch zukünftige Forschung näher untersucht werden, um sicherere Aussagen für die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse treffen zu können.

### 6.1.3 Linsenstatus

Wie bereits in der Literaturdiskussion dargestellt, wird davon ausgegangen, dass Katarakt-Operationen auch mit den heutzutage üblichen Verfahren zu einer verminderten Endothelzell-dichte und damit zu einer herabgesetzten cornealen Qualität führen (s. Abschnitt 2.3): Verschiedene Studien berichten über eine verminderte ECD bei Corneae von pseudophaken im Vergleich zu phaken Augen [19, 39, 41].

In unserem Patientenkollektiv entstammen insgesamt 35,8 % der entnommenen Hornhäute von pseudophaken Augen (s. Abschnitt 5.1.4). Ab einem Alter von über 80 Jahren stellte der Anteil an pseudophaken Augen sogar die absolute Mehrheit dar (s. 80–89 Jahre: 53 % Pseudophakie, 90–99 Jahre: 69 % Pseudophakie). Die durchschnittliche ECD von Augenhornhäuten aus pseudophaken Augen liegt deutlich unter jener von phaken Augen (Phak:

2152 ± 523 Zellen/mm<sup>2</sup>, Pseudophak: 1687 ± 619 Zellen/mm<sup>2</sup>, vgl. Abschnitt 5.1.9). Damit bestätigen diese Mittelwerte die niedrigere ECD von Patienten mit künstlichen Intraokularlinsen. Es fällt jedoch auf, dass die Mittelwerte deutlich unterhalb jener von Schaub et al., (Phak: 2936 ± 262 Zellen/mm<sup>2</sup>, Pseudophak: 2645 ± 200 Zellen/mm<sup>2</sup>) liegen und eine weitaus stärkere Standardabweichung aufweisen. Das dort gewählte Kollektiv hat einen vergleichbaren Altersdurchschnitt, jedoch einen niedrigeren Anteil an pseudophaken (29,9 %) einen höheren Anteil an weiblichen Spendern (55 %) im Vergleich zu unserem Spenderkollektiv (35,8 % pseudophak und 42,5 % weiblich) (vgl. [39]).

Im Linear Mixed Model stellt Pseudophakie einen hochsignifikanten negativen Einflussfaktor auf die ECD dar (s. Abschnitt 5.4); die Schätzung fester Parameter ermittelt einen Verlust von 378 Zellen/mm<sup>2</sup> durch einen pseudophaken Linsenstatus. Die robusten Bootstrap-Konfidenzintervalle sind zwar relativ weit gefasst [-507,8; -194,9], bestätigen jedoch, dass mit einer 95 %-igen Wahrscheinlichkeit von einem negativen Einfluss der Pseudophakie auf die ECD ausgegangen werden kann. Auch in der logistischen Regression zeigt sich, dass die Chance der cornealen Verwendbarkeit durch einen pseudophaken Linsenstatus erheblich gemindert wird (vgl. Tabelle 5-9). Für Corneae aus pseudophaken Augen liegt die Chance, für die Transplantation geeignet zu sein, dabei nur halb so hoch wie für Corneae aus phaken Augen (Odds ratio 0,48). Obwohl dieses Ergebnis nicht direkt vergleichbar ist, zeigt es doch einen ähnlichen Trend wie das Ergebnis der multiplen logistischen Regression von Kwon et al. (2016) an, die von einer 4,3-fach höheren Odds ratio einer inadäquaten ECD (< 2000 Zellen/mm<sup>2</sup>), also einer um das Vierfache erhöhten Chance für eine inadäquate ECD bei Corneae von pseudophaken im Vergleich zu phaken Augen berichten [19].

Obwohl also ein negativer Einfluss durch die Pseudophakie bereits bekannt ist, zeigt sich der Einfluss in unserer Studie besonders stark. Dafür sind verschiedene Gründe denkbar. Zum einen ist generell bei entnommenen Hornhäuten von verstorbenen Spendern denkbar, dass sich bestehende Unterschiede nach dem Tod stärker bemerkbar machen als bei einem Patientenkollektiv zu Lebzeiten. Zudem wären Unterschiede in der Operationstechnik denkbar: Wie bereits in Abschnitt 2.3 beschrieben, löste vor ungefähr 40 Jahren die extrakapsuläre Kataraktextraktion die intrakapsuläre Kataraktextraktion mit großem oberem Hornhautschnitt als Methode der Wahl ab (vgl. Abschnitt 2.3; [35]). In Bezug auf unser Patientenkollektiv lässt sich jedoch nicht feststellen, welche Operationsmethode angewendet wurde. Die Bestimmung des Linsenstatus des Spenders wird in der Hornhautbank Mainz im Anschluss an die Hornhautextraktion im Rahmen des Entnahmeprozesses vorgenommen (s. Abschnitt 3.10.2), da anamnestische Daten bezüglich des Linsenstatus oder den operativen Details in der Regel nicht vorliegen. Auch wird die intrakapsuläre Kataraktextraktion auch heute noch in bestimmten Fällen eingesetzt [35]. Die erhobenen Daten geben daher keinerlei Aufschluss darüber, zu

welchen Bedingungen die Linsenimplantation erfolgte. Dies ist insofern interessant, als dass das direkte Trauma einer intrakapsulären Kataraktextraktion größer als im Rahmen einer extrakapsulären Extraktion anzunehmen ist (s. Abschnitt 2.3). Prinzipiell könnte also in unserem Kollektiv ein hoher Anteil an Operationstechniken mit höherem Schädigungspotential vorliegen. Da sich aufgrund fehlender anamnestischer Angaben jedoch nicht rückverfolgen lässt, wann, wo und mit welcher Methode die Spender operiert wurden, lässt sich diese Vermutung nicht überprüfen.

Aufgrund der Eindeutigkeit der Ergebnisse und der Stärke des geschätzten Effektes für unser Spenderkollektiv ließe sich durchaus argumentieren, dass der Linsenstatus einen wichtigen Beitrag zur Vorhersage der Verwendbarkeit einer Hornhaut liefert. Aus dieser Sicht wäre die Kenntnis des Linsenstatus des potentiellen Spenders ein wichtiger Faktor, der bei der Entscheidung für oder gegen die Entnahme einer Cornea helfen könnte. Problematisch ist jedoch, dass der Linsenstatus nur in den seltensten Fällen vor Entnahme der Augenhornhaut bekannt ist. Aktuell wird der Linsenstatus erst nach Explantation durch Mitarbeiter der Hornhautbank erhoben (s. Abschnitt 3.10.2). Eine Erhebung vor Explantation könnte beispielsweise durch ein Telefonat mit dem zu Lebzeiten behandelnden Augenarzt oder im Rahmen einer Fremdanamnese der Angehörigen erfolgen. Jedoch würde dies einen zusätzlichen Aufwand für die Mitarbeiter der Hornhautbank und die behandelnden Ärzte bedeuten. Hier erscheint es fraglich, ob die zusätzlichen Kosten, die aus diesem Mehraufwand entstünden, die vermiedenen Kosten der Entnahme und Lagerung aufwiegen würden. Ungewiss bleibt auch, ob der Gesamtbedarf an Corneae trotz Verzicht auf den Anteil der zur Transplantation geeigneten Corneae aus pseudophaken Augen gedeckt werden könnte.

Das Ausmaß der endothelialen Schädigung nach Kataraktoperationen ist von zahlreichen Faktoren, nicht zuletzt von den Kenntnissen und Fähigkeiten des Operateurs, abhängig. Für die Zukunft bleibt festzuhalten, dass Weiterentwicklungen in der Operationstechnik – beispielsweise durch verkürzte Phakoemulsifikations-Anwendungen – schon heute dafür sorgen, dass das Ausmaß der intraoperativen endothelialen Schädigung bei einer Kataraktoperation gemindert werden kann [38]. In der Zukunft könnte sich dies mit verbesserter ECD bei pseudophaken Spendern bemerkbar machen.

### **6.1.4 Death-To-Explantation-Interval**

Wie bereits in der Literaturdiskussion erwähnt, wird die Zeit zwischen Tod und Explantation in Deutschland durch die Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten vorgegeben [27]. Die diesbezüglich durchgeführten Studien kommen durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen (s. Abschnitt 2.5.1).

Die statistischen Tests dieser Studie zeigen einen signifikanten Einfluss von DEI auf die ECD mittels der Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman (vgl. Abschnitt 5.3). Die Koeffizienten ergaben vergleichbare Werte, weshalb ein linearer, negativer Einfluss von DEI auf die ECD angenommen werden kann. Dabei ist die Korrelation nach Pearson ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ) zwar schwach, aber mehr als doppelt so stark wie jener von Linke et al. berichtete Pearsons-Korrelationskoeffizient ( $r = -0,077$ ,  $p < 0,001$ ) [26]. Linke et al. führten die signifikante Korrelation allerdings auf den Anstieg des Spenderalters zurück, da sie darüber hinaus eine Korrelation von DEI und dem Spenderalter feststellten (s. Abschnitt 2.5.1) [26]. Tatsächlich stellte sich bei Überprüfung dieser möglichen Korrelation von Alter und DEI in dieser Studie ebenfalls eine geringe Korrelation heraus (s. Tabelle 9-4, Anhang). Diese ist jedoch so gering, dass der Effekt von DEI hier nicht ausschließlich auf den Einfluss des Alters zurückgeführt und für diese Studie nicht bestätigt werden kann. Im Rahmen der Anpassung des Linear Mixed Model war DEI signifikant und wurde für das endgültige Modell beibehalten (s. Abschnitt 4.5, Tabelle 4-3). DEI zeigte dort einen signifikanten Einfluss (s. Tabelle 5-5). Da DEI ein stetiger Prädiktor ist und mit jeder Stunde zunimmt, zeigte sich für kurze Intervalle nur ein geringer, für lange Intervalle jedoch ein starker Einfluss. Für die in unserem Kollektiv bestimmte durchschnittliche DEI von 30,7 h ergibt sich ein geschätzter Verlust von 224 [-304; -141] Zellen/mm<sup>2</sup> (unter der Voraussetzung, dass alle anderen Parameter konstant gehalten werden) (s. Abschnitt 5.4). Längere DEI gehen entsprechend mit noch höheren Verlusten der Zelldichte einher (vgl. Abschnitt 5.4.1). Auch in der logistischen Regression zeigte sich ein hochsignifikanter negativer Einfluss auf die Verwendbarkeit der Hornhaut (s. Abschnitt 5.5).

Mehrere andere Studien konnten keinen Einfluss von DEI auf die ECD feststellen [21, 23, 52]. Eine Ursache hierfür könnten abweichende Entstehungsbedingungen ihrer Daten sein. In den durchgeführten Studien gelten strengere Entnahmekriterien für die Dauer von DEI als in Deutschland durch die Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten festgelegt. So wurde die maximale Zeit zwischen Tod des Spenders und Gewinnung des Gewebes von Gavrilov et al. und Armitage et al. auf 24 Stunden beschränkt [21, 23]. Die Entnahmeintervalle sind somit also wesentlich kürzer als die hierzulande möglichen 72 Stunden. Diese Kürzungen der maximalen Entnahmedauer könnten bewirken, dass durch den engeren Zeitrahmen der Zellverlust so eingeschränkt ist, dass Unterschiede nicht so stark hervortreten wie in dieser Studie.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine Anpassung von DEI hin zu kürzerer Dauer einen geeigneten Faktor zur Einschätzung der Hornhautqualität darstellt, um die Entnahme von Hornhäuten mit einer ungenügenden Qualität zu vermeiden. Wie auch schon beim Alter sollte dabei nicht außer Acht bleiben, dass hier ein Dilemma besteht. Da der Bedarf hoch ist, ist oftmals die Entnahme von Corneae notwendig, die schon längere DEI aufweisen, auch wenn DEI die ECD mindert. Beim Faktor DEI besteht jedoch im Vergleich zu den anderen

untersuchten Faktoren der große Vorteil, dass er nicht spenderabhängig, sondern ablaufabhängig ist. Zwar kann die Dauer des DEI-Intervalls nicht vollständig durch die Hornhautbank beeinflusst werden – vielmehr hängt sie oftmals von äußeren Faktoren wie der Distanz der kooperierenden Klinik, dem Todeszeitpunkt des potentiellen Spenders und der dementsprechenden Verfügbarkeit des geschulten Personals ab – dennoch besteht an dieser Stelle ein gewisser Entscheidungsspielraum. So könnte sich für Patienten mit weiteren Risikofaktoren für eine geringe ECD darauf verständigt werden, Maßnahmen zur Reduktion von DEI zu ergreifen oder sich gegen die Entnahme jener Hornhäute entscheiden, bei denen strukturelle Gegebenheiten eine frühe Entnahme verhindern.

Für diese Abwägung ist es interessant, dass der überwiegende Anteil von 84 % der Corneae im untersuchten Kollektiv innerhalb der ersten beiden Tage nach dem Todeszeitpunkt entnommen (s. Abbildung 5-6) wurde. Von den am 2. Tag entnommenen Hornhäuten (zwischen 24 und 48 h) wurden 45 %, von den am 3. Tag entnommenen Hornhäuten (zwischen 48 und 72 h) wurden 62 % verworfen. Jedoch waren im Umkehrschluss auch noch 55 % nach 24 h und 38 % nach 48 h geeignet, was bei Engpässen in der Versorgung einen wichtigen Faktor darstellt.

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass der Einflussfaktor DEI noch stärker in die organisatorischen Überlegungen einbezogen werden sollte als bisher. Auch hier ist die Zusammenschau mit anderen statistisch signifikanten Einflussfaktoren unabdingbar (s. Abschnitt 5.4 und 5.5).

## **6.2 Nicht statistisch signifikante Faktoren**

### **6.2.1 Todesursache**

Ob und welchen Einfluss die Todesursache und systemische Erkrankungen auf die Qualität des Hornhautendothels ausüben, ist noch nicht ausreichend erforscht [26]. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde überprüft, ob die Todesursache des Patienten (kardiovaskulär/zerebrovaskulär, Malignom, Sepsis) Einfluss auf die Endothelzellzahl oder die corneale Qualität hat.

#### *6.2.1.1 Kardiovaskulär/Zerebrovaskulär*

In unserer Studie stellten kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen mit 39,1 % die häufigste Todesursache dar (s. Abschnitt 5.1.6). Zwischen Spendern mit und ohne kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Vorerkrankungen bestanden keine ausgeprägten Unterschiede bezüglich der Mittelwerte der ECD (s. Abschnitt 5.1.9). Der Chi-Quadrat-Test war nicht signifikant, weshalb die Nullhypothese angenommen wurde. Demnach ist davon auszugehen, dass

kein Einfluss des potentiellen Prädiktors „kardiovaskuläre Todesursache“ auf das Outcome „Verwendung der Cornea“ besteht (s. Abschnitt 5.2). Auch im Linear Mixed Model zeigte sich im Rahmen der Modellanpassung kein signifikanter Einfluss, weshalb diese Kategorie nicht in das endgültige Modell mitaufgenommen wurde (s. Abschnitt 4.5). Auch im Rahmen der schrittweisen Modellanpassung der logistischen Regression ergab sich kein Anhalt für einen signifikanten Einfluss der Todesursache kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Erkrankung (s. Abschnitt 4.6).

Diese Ergebnisse unterstützen jene von Gavrilov et al. [23] und Armitage et al. [21], die bei der Untersuchung verschiedener Todesursachen, inklusive kardialer Ursachen, keinen statistisch signifikanten Einfluss feststellen konnten [21, 23]. Zum derzeitigen Zeitpunkt kann somit nicht von einem Einfluss einer kardiovaskulären/zerebrovaskulären Todesursache auf die ECD und Eignung der Cornea zur Transplantation ausgegangen werden.

### 6.2.1.2 *Malignom*

Im Rahmen von konsumierenden Erkrankungen mit massiver Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, wie dem Vorliegen eines Malignoms, wäre eine Beeinflussung der cornealen Qualität denkbar. So maßen Redbrake et al. (1994) in Corneae von Spendern mit Malignom signifikant niedrigere ATP- und Glucosespiegel und wiesen so einen reduzierten Metabolismus in Corneagewebe im Vergleich zu Spendern ohne Malignom nach [46].

In unserem Kollektiv stellte in 35,1 % der Fälle ein Malignom eine der Todesursachen des Spenders dar (s. Abschnitt 5.1.6). Die Mittelwerte der ECD zwischen Spendern mit und ohne festgestelltes Malignom unterschieden sich nur geringfügig (s. Abschnitt 5.1.9) und widersprachen somit jenem Ergebnis von Krohn et al., deren T-Test deutliche und signifikante Unterschiede in der ECD zeigte [18]. Der Chi-Quadrat-Test ergab kein signifikantes Ergebnis, weshalb die Nullhypothese beibehalten wurde. Demnach ist davon auszugehen, dass die Todesursache Krebs keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation ausübt (s. Abschnitt 5.2). Im Rahmen der Modellanpassung zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Todesursache Malignom im Linear Mixed Model sowie der logistischen Regression, daher wurde dieser Faktor nicht in die endgültigen Modelle aufgenommen (s. Abschnitt 5.4, Tabelle 4-3 und Abschnitt 5.5).

Damit entspricht das Ergebnis unserer Tests jenen von Redbrake et al. (1995), Gavrilov et al. und Armitage et al, die ebenfalls keinen Einfluss der Todesursache Malignom feststellen konnten [21, 23, 49]. Nach derzeitigem Wissensstand kann somit nicht von einem Einfluss eines Malignoms als Todesursache auf die ECD und Eignung der Cornea zur Transplantation ausgegangen werden.

### 6.2.1.3 Sepsis

An einer Sepsis verstarben 16 % der Spender (s. Abschnitt 5.1.6). Die ECD zwischen Spendern mit und ohne Todesursache Sepsis unterschieden sich nur geringfügig (s. Abschnitt 5.1.9). Der Chi-Quadrat-Test erbrachte kein signifikantes Ergebnis, weshalb die Nullhypothese angenommen wurde. Demnach ist davon auszugehen, dass die Todesursache Sepsis keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation hat (s. Tabelle 9-3, Tabelle 5-3). Dies widerspricht jenem Ergebnis von Spelsberg et al., die mit einem vergleichbaren Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Unterschied in der Verwurfrate zwischen septischen und nicht-septischen Spendern ausmachen konnten (s. Abschnitt 2.4, vgl. [48]). Sowohl im Linear Mixed Model als auch in der logistischen Regression zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Todesursache Sepsis auf das Outcome, weshalb dieser Faktor in den endgültigen Auswertungen nicht berücksichtigt wurde (s. Abschnitt 5.4, Tabelle 4-3 und Abschnitt 5.5).

Zusammenfassend betrachtet erbrachte unsere Studie in allen statistischen Tests keinen Nachweis eines Einflusses der Todesursache Sepsis auf die ECD oder corneale Eignung. Dies unterstützt die Aussagen der Studien von Redbrake et al. (1995) [49], Gavrilov et al. [23] und Armitage et al. [21], die keinen Einfluss von Sepsis oder Infektionen als Todesursache nachweisen konnten .

### 6.2.2 Death-To-Cooling-Interval

Verschiedene Postmortem-Intervalle und das DEI waren bereits häufiger Gegenstand von statistischen Fragestellungen in Bezug auf die ECD und Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation (s. Abschnitt 2.5). Der Kühlungszeitpunkt wurde, entsprechend der Ergebnisse der durchgeführten Literaturrecherche (s. Abschnitt 2.5.2), bisher nicht als Einflussfaktor auf die corneale Qualität untersucht.

Für die von uns durchgeführten Verfahren zeigte das Intervall zwischen Tod und Kühlung keinen Einfluss. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson liefert keine Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dauer des DCI und der ECD (s. Abschnitt 5.3). Im Rahmen der Anpassung des Linear Mixed Model sowie der logistischen Regression lieferte das DCI keine Verbesserung des Modells, weshalb er als Prädiktor im endgültigen Modell ausgeschlossen wurde. Auch im Rahmen der schrittweisen Anpassung der logistischen Regression verbesserte die DCI als Einflussfaktor die Verwendbarkeit der Cornea nicht und wurde somit im endgültigen Modell nicht berücksichtigt (s. Abschnitt 4.6).

Unsere Studie konnte mit Hilfe der durchgeführten statistischen Tests keinen Nachweis eines Einflusses des Intervalls zwischen Tod des Spenders und dessen Kühlung auf die ECD oder corneale Eignung erbringen. Da dies die vermutlich erste Untersuchung dieser Art darstellt, ist

kein direkter Vergleich mit vorhergehenden Studien möglich. Weitere Studien zu diesem potentiellen Einflussfaktor wären jedoch hilfreich und notwendig, um die Sicherheit dieser Aussage zu erhöhen.

### 6.3 Kardiopulmonale Reanimation

Der Einfluss der CPR wurde unseres Wissens nach noch nicht als Einflussfaktor auf die corneale Qualität hin untersucht. In den Vorüberlegungen zur Analyse dieses potentiellen Prädiktors erschien vor allem ein negativer Einfluss einer Schädigung zum Beispiel durch oxidativen Stress am wahrscheinlichsten (s. Abschnitt 2.6).

Bei 3,7 % unseres Spenderkollektivs wurde nachweislich eine CPR durchgeführt (s. Abschnitt 5.1.7). In der deskriptiven Datenauswertung lag die ECD von Spendern, die eine Reanimation erhalten hatten, deutlich über der durchschnittlichen ECD der anderen Spender. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikantes Ergebnis, weshalb die Alternativhypothese angenommen wurde. Demnach beeinflusst die Durchführung einer CPR die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation (s. Tabelle 9-3, Tabelle 5-3). In der logistischen Regression zeigte die Durchführung einer CPR einen signifikanten positiven Einfluss auf die spätere Verwendbarkeit. Im Linear Mixed Model, welches im Gegensatz zur logistischen Regression den Spender als zufällige Variable enthält, gab es keinen Anhalt für einen signifikanten Zusammenhang (s. Tabelle 4-3).

Angesichts der variierenden Hinweise aus den durchgeführten Untersuchungen bleibt fraglich, wie der – direkte oder indirekte – Einfluss einer CPR auf die ECD einzuschätzen ist. Wie in der Literatordiskussion bereits erwähnt, gibt es die Hypothese, dass sich ein verlängerter Sterbeprozess durch eine chronische Krankheit anders als ein spontaner, schnell eintretender Tod auf die Qualität der Hornhaut des Patienten und späteren Spenders auswirken könnte [46]. Studien, in denen diese Hypothese gezielt überprüft wurde, konnten im Rahmen der Literaturrecherche jedoch nicht auffindig gemacht werden. Verschiedene Studien konnten zwar Unterschiede in der ECD einzelner Erkrankungen feststellen, woraus sich jedoch keine allgemeingültige Aussage ableiten lässt (vgl. Abschnitt 2.4, 2.6). Auch anhand der von uns erhobenen Daten kann diese Annahme weder bestätigt noch widerlegt werden: Corneae von Spendern, die eine CPR erhalten hatten (CPR hier als Ausdruck eines plötzlich einsetzenden Sterbeprozesses) wiesen zwar höhere ECD als nicht-reanimierte Spender auf. Ebenfalls denkbar ist jedoch, dass das Ergebnis durch eine Interaktion mit dem Einflussfaktor Alter verzerrt wurde. In der deskriptiven Auswertung zeigte sich, dass das durchschnittliche Alter jener Spender, die eine CPR erhalten hatten, unter jenem von Spendern ohne CPR lag, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (vgl. Abbildung 5-8 sowie Abschnitt 9, Tabelle 9-7). Die

Hypothese, dass eine CPR wahrscheinlicher bei jüngeren Spendern (mit höherer ECD) als bei älteren, multimorbiden Patienten durchgeführt wird – wobei häufig gerade ältere Patienten einer Reanimation mittels einer Patientenverfügung widersprechen – kann somit nicht zweifelsfrei die höhere ECD erklären. Ein wichtiger Aspekt ist weiterhin, dass unsere Fallzahl von Spendern mit CPR mit 3,7 % sehr niedrig ist. Die dadurch bedingte Unsicherheit spiegelt sich auch in der logistischen Regression wider, die ein vergleichsweise großes Bootstrap-Konfidenzintervall für den Regressionsparameter ermittelte (s. Abschnitt 5.5). Interessanterweise liefert der potentielle Prädiktor CPR im Linear Mixed Model, das den Spender als zufällige Variable enthält, keinen signifikanten Zusammenhang.

Nicht zuletzt ist anzumerken, dass durch das retrospektive Design dieser Studie die Informationserfassung in Bezug auf die Durchführung unvollständig sein könnte. So ist es denkbar, dass auch bei anderen Patienten, gegebenenfalls in der Vorgeschichte, eine Reanimation durchgeführt wurde, diese aber nicht vorlag und dementsprechend nicht in unsere Dokumentation aufgenommen werden konnte. Aufgrund der bestehenden Unsicherheit bezüglich des Einflusses einer CPR auf die ECD ist im Rahmen der Zusammenschau der Ergebnisse eher davon auszugehen, dass die gewonnenen Erkenntnisse nicht mit ausreichender Sicherheit für einen Einfluss der CPR sprechen. Empfehlenswert wären weitere Studien, die diesen Aspekt näher untersuchen.

#### **6.4 Vorhersage der Endothelzeldichte mit den Schätzungen der festen Parameter des Linear Mixed Model**

Das Linear Mixed Model wurde vor dem Hintergrund erstellt, die Stärke des Einflusses verschiedener Faktoren auf die ECD zu schätzen. Im Prozess der Modellanpassung zeigten die Prädiktoren Alter, DEI, Geschlecht und Linsenstatus statistisch signifikanten Einfluss auf die ECD (s. Abschnitt 4.5). Die im Rahmen der Anpassung erstellte und modifizierte Formel (hier Wiederholung der Formel aus Abschnitt 4.5, Formel 2) fasst das endgültige Modell zusammen.

$$ECD_i = b_0 + b_1 \text{Alter}_i + b_2 \text{DEI}_i + b_3 \text{Linsenstatus}_j + b_4 \text{Geschlecht}_j + \varepsilon_{Donor} + \varepsilon$$

*Formel 2.  $b_0$ : Konstante,  $b_{1-4}$ : mit jeweiligem Prädiktor assoziierte Parameter (quantifizieren das Verhältnis zwischen ECD und Prädiktor),  $i = 1 \dots n$ ,  $j = \text{Kategorie}$ ,  $\varepsilon_{Donor}$ : zufälliger Effekt Spender,  $\varepsilon$ : zufälliger Effekt*

Auf Grundlage dieser Formel kann im Rahmen der Vorbereitung zukünftiger Hornhautentnahmen die zu erwartende ECD geschätzt werden, indem die entsprechenden Parameter und Prädiktoren in die Gleichung eingesetzt werden.

*Tabelle 6-1. Zusammenfassung der geschätzten Parameter des Linear Mixed Model für Beispielrechnungen*

| Durch das Linear Mixed Model geschätzte feste Parameter: | ECD [95 %-BCa-Bootstrap-Konfidenzintervalle] in Zellen/mm <sup>2</sup> |
|--|--|
| Konstante ECD  | 2919 [2767; 3146]  |
| Pseudophakie   | -378 [-508; -195]  |
| Männliches Geschlecht                                    | -189 [-234; -123]  |
| Alter  | -6,2/y [-8,2; -4,9]  |
| DEI  | -7,3/h [-8,6; -6,1]  |

### 6.4.1 Beispielrechnungen

Im Folgenden soll anhand von Beispielrechnungen die Aussagekraft der gewonnenen Erkenntnisse überprüft werden.

#### 6.4.1.1 Fallbeispiel 1

In diesem Beispiel wird die ECD bei einem weiblichen Spender mit einem Alter von 70 Jahren, bekanntem pseudophaken Linsenstatus und einer DEI von 30 Stunden entsprechend der bereits bekannten Ausgangsformel (Formel 2) berechnet:

$$ECD_i = b_0 + b_1 \text{Alter}_i + b_2 \text{DEI}_i + b_3 \text{Linsenstatus}_j + b_4 \text{Geschlecht}_j + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon$$

*Formel 2.  $b_0$ : Konstante,  $b_{1-4}$ : mit jeweiligem Prädiktor assoziierte Parameter,  $i = 1 \dots n$ ,  $j = \text{Kategorie}$ ,  $\varepsilon_{\text{Donor}}$ : zufälliger Effekt Spender,  $\varepsilon$ : zufälliger Effekt*

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 2919 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{6,2 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 70 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{7,3 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 30 h \right) \\
 &\quad + (-378 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1) + (-189 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2919 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -434 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -219 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -378 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 1888 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 3. Beispiel 1, Rechnung 1: Berechnung der ECD mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

Mithilfe dieser Formel ergibt sich eine geschätzte ECD von 1888 Zellen/mm<sup>2</sup> (nicht berechnet werden können der zufällige Effekt des Spenders und der zufällige Effekt).

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 2767 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{8,2 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 70 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{8,6 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 30 h \right) \\
 &\quad + (-508 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1) + (-234 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2767 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -574 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -258 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -508 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 1427 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 4. Beispiel 1, Rechnung 2: Berechnung der ECD (unteres 95 %-Konfidenzintervall) mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 3146 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{4,9 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 70 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{6,1 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 30 h \right) \\
 &\quad + (-195 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1) + (-123 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 3146 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -343 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -183 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -195 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2425 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 5. Beispiel 1, Rechnung 3: Berechnung der ECD (obere 95 %-Konfidenzintervall) mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

Bei Berechnung der Konfidenzintervalle ergibt sich unter der Annahme, dass stets die unteren Konfidenzintervalle zutreffend wären – also im „schlechtesten Fall“ – eine ECD von 1427 Zellen/mm<sup>2</sup>, bei Berechnung mit allen oberen Konfidenzintervallen – im „günstigsten Fall“ – eine ECD von 2425 Zellen/mm<sup>2</sup>. Die starke Schwankung zeigt, dass dieses Modell keine absoluten Aussagen treffen kann. Bei Annahme des „schlechtesten Falls“ müsste die Cornea verworfen werden, im „günstigsten Fall“ wäre sie aufgrund ihrer ECD problemlos für die Transplantation geeignet.

#### 6.4.1.2 Fallbeispiel 2

In diesem Beispiel wird untersucht, wie sich die ECD unter den denkbar schlechtesten Voraussetzungen, also entsprechend der in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse, mit einem Alter von 100 Jahren, einer DEI von 72 Stunden, bekanntem pseudophaken Linsenstatus und männlichem Geschlecht auswirkt.

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 2919 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{6,2 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 100 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{7,3 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 72 \text{ h} \right) \\
 &\quad + \left( -378 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1 \right) + \left( -189 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1 \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2919 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -620 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -525,6 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -378 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) \\
 &\quad + \left( -189 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 1206,4 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 6. Beispiel 2, Rechnung 1: Berechnung der ECD mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 9-1)

In diesem Beispiel wäre die ECD entsprechend der geschätzten Parameter als zu gering für die Entnahme anzunehmen. Allerdings zeigt sich bei Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle nach demselben Verfahren (s. Anhang, Formel 8 und 9), dass das obere Konfidenzintervall auch unter diesen denkbar schlechten Voraussetzungen mit 1898,8 Zellen/mm<sup>2</sup> noch initial für eine Transplantation geeignet sein könnte (da ECD initial nicht < 1500/mm<sup>2</sup>), auch wenn das Risiko für ein weiteres Absinken der ECD im Verlauf der Zellkultur wahrscheinlich ist.

6.4.1.3 Fallbeispiel 3

In diesem Beispiel wird untersucht, wie sich die ECD – entsprechend der in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse – unter guten Voraussetzungen mit einem Alter von 60 Jahren, einer DEI von 10 Stunden, bekanntem phaken Linsenstatus und weiblichem Geschlecht auswirkt.

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 2919 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{6,2 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 60 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{7,3 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 10 h \right) \\
 &\quad + \left( -378 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0 \right) + \left( -189 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0 \right) + \varepsilon_{Donor} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2919 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -372 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -73 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{Donor} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2474 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{Donor} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 7. Beispiel 3, Rechnung 1: Berechnung der ECD mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

In diesem Beispiel ist die ECD entsprechend der geschätzten Parameter als ausreichend für die Entnahme anzunehmen. Eine Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle nach demselben Verfahren (s. Anhang, Formel 10 und 11) zeigt, dass auch das untere Konfidenzintervall mit 2189 Zellen/mm<sup>2</sup> eine ECD angibt, mit der die Cornea für eine Transplantation geeignet wäre.

6.4.1.4 Der zufällige Effekt des Spenders und der zufällige Effekt

Einschränkend in Bezug auf die Aussagekraft der auf diese Weise ermittelten ECD-Werte kommt hinzu, dass der Spender als zufälliger Einflussfaktor einen starken Effekt auf die ECD ausübt. Die zu erwartende Standardabweichung für den ermittelten Wert beträgt ± 454 Zellen/mm<sup>2</sup> (vgl. Tabelle 5-7,  $\sqrt{\text{Varianz}}$ ) und ist vor der Entnahme der Augenhornhaut nicht vorhersagbar. Die Höhe dieses Wertes deutet darauf hin, dass in die Betrachtung der spender-abhängigen noch weitere, derzeit noch nicht bekannte oder in dieser Studie nicht berücksichtigte Einflussfaktoren einzubinden wären, um verlässlichere Ergebnisse zu erhalten. Nicht berechnet werden kann darüber hinaus der allgemeine zufällige Effekt, der auf die ECD einwirkt.

Vom derzeitigen Standpunkt aus lässt sich somit argumentieren, dass die ermittelte Formel und das ermittelte Modell einen guten Anhalts- und Orientierungspunkt über die zu erwartende ECD geben können, aber nicht für definitive Aussagen geeignet sind.

## 6.5 Vorhersage der Eignung der Cornea für die Transplantation mit der logistischen Regression

Mit dem Linear Mixed Modell wurde der Einfluss der spender- und ablaufbedingten Faktoren auf die corneale ECD untersucht. Die logistische Regression diente ergänzend dazu, den Einfluss der spender- und ablaufbedingten Faktoren auf die corneale Eignung zur Transplantation („Verwendbarkeit“) zu untersuchen. Die logistische Regression erbrachte das Ergebnis, dass – wie bei der Modellanpassung des Linear Mixed Model – die Faktoren Alter, DEI, Geschlecht und Linsenstatus einen signifikanten Einfluss auf die Eignung der Cornea zur Transplantation ausüben. Sie erbrachte zusätzlich einen signifikanten Einfluss einer CPR, der bei kritischer Betrachtung jedoch nicht als ausreichend sicher angenommen werden kann (s. Abschnitt 6.3). Auch die logistische Regression kann dazu eingesetzt werden, die Eignung der Cornea vor ihrer Explantation abzuschätzen. Die verschiedenen Tests zur Bestimmung der Modellgüte (s. Abschnitt 5.5.1) zeigen, dass das Modell in der Vorhersage der Verwendbarkeit einer Cornea besser geeignet ist als der Zufall, da es in 64 % der Fälle anhand der ausgewählten spenderabhängigen Faktoren zutreffend vorhersagte, ob eine Cornea für die Transplantation geeignet war oder nicht (vgl. Abschnitt 5.5.1). Theoretisch könnte das Modell somit zur Vorhersage eingesetzt werden; für den tatsächlichen Einsatz ist der Anteil der falschen Vorhersagen (36 %) aber angesichts des hohen Bedarfes an Augenhornhäuten aktuell zu hoch. Interessant für die Anwendung in der Hornhautbank ist jedoch, dass die Genauigkeit der Vorhersage für geeignete Augenhornhäute mit weitaus höherer Wahrscheinlichkeit zutreffend war als für verworfene Augenhornhäute (74,8 % im Vergleich zu 50,7 % richtigen Vorhersagen, vgl. Abschnitt 5.5.1). In der Vorhersage, ob eine Cornea geeignet war, lag das Modell somit nur in 25,2 % der Fälle falsch (im Vergleich zu 49,3 % für nicht-geeignete Augenhornhäute). Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass die ausgewählten spenderabhängigen Faktoren für die Vorhersage, ob eine Cornea geeignet ist, eine vergleichsweise gute Aussagekraft haben, für die Vorhersage einer Nicht-Eignung aber weitere Faktoren Einfluss haben, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Modell bessere Vorhersagen trifft als der Zufall, die signifikanten Faktoren also tatsächlich die Verwendbarkeit der Cornea zu einem gewissen Grad vorhersagen können. Für die praktische Anwendung ist die Genauigkeit der Vorhersage aber aktuell zu ungenau, um sichere Entscheidungen treffen zu können. Dennoch kann das Modell erste Hinweise auf die potentielle Eignung einer Cornea geben und kann somit zur Verbesserung des Auswahlprozesses beitragen und sollte in einer prospektiven Studie untersucht werden.

## 6.6 Kritische Auseinandersetzung

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Kohortenstudie angelegt (s. Abschnitt 3.1). Aus diesem Aufbau ergeben sich viele Vorteile, aber auch einige Nachteile. Nachteilig ist zu werten, dass die Erfassung der Daten nicht unter kontrollierten Bedingungen, wie beispielsweise in einer prospektiven Studie durch ein Studienprotokoll vorgegeben, erfolgte. Dies führt potentiell zu einem höheren Anteil an fehlenden Datenpunkten. So wurde beispielsweise das Geschlecht nicht spenderbezogen erfasst, sondern anhand des Vornamens bestimmt, was zwar nur in sehr wenigen Fällen, aber dennoch zum Fehlen einiger Datenpunkte führte. Die Todesursache wurde nicht im Voraus in Kategorien erfasst, sondern nachträglich verschiedenen Kategorien zugeordnet. Die Zuordnung erfolgte anhand eigens definierter Kriterien (für das Beispiel Todesursache s. Abschnitt 3.11.3), jedoch könnte bei Anlegen anderer Kriterien leicht abweichende Inzidenzen für die betrachteten Erkrankungen zustande kommen. An anderer Stelle zeigte sich, dass die Dokumentation, wie sie derzeit durchgeführt wird, völlig ausreichend für die Erfassung der Daten im klinischen Alltag ist, die statistische Aussagekraft jedoch einschränkt. So ließ sich rückwirkend nicht bestimmen, ob die fehlende Angabe ECD auf eine massiv eingeschränkte und somit extrem schwer zu bestimmende ECD oder auf den Ausschluss aus anderen Gründen zurückzuführen ist, die eine Betrachtung der ECD erübrigten. Alle Hornhäute ohne Angabe wurden daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen, um die Ergebnisse der ECD nicht zu verzerren. Es wäre aber denkbar, dass die ECD etwas niedriger liegt als die hier bestimmten Mittelwerte es vermuten lassen, da potentiell Augenhornhäute mit einer extrem niedrigen ECD ausgeschlossen wurden. Der retrospektive Charakter der Studie bietet jedoch auch zahlreiche Vorteile. So wäre die hohe und aussagekräftige Fallzahl durch ein anderes Studiendesign kaum möglich gewesen. Dadurch, dass das tatsächliche Spenderkollektiv als Grundlage der Untersuchungen betrachtet wurde und sich eine gute Vergleichbarkeit zwischen den drei untersuchten Jahren zeigte, sind die gewonnenen Erkenntnisse auch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf zukünftige Spender dieser Einrichtung anwendbar.

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss des Spenders und ablaufbedingter Faktoren im Rahmen des Cornea-Spendeprozesses auf die Minderung der ECD von Augenhornhäuten und der cornealen Eignung zur Transplantation. Hintergrund ist der hohe Anteil von Augenhornhäuten, die zwar entnommen werden, aber den qualitativen Vorgaben für die Eignung zur Transplantation nicht genügen. In der Literaturdiskussion wurden verschiedene Variablen vorgestellt, die als Einflussfaktoren auf die Qualität der Cornea und damit die Eignung zur Transplantation Gegenstand bisheriger Forschung und der aktuellen Diskussion sind. In dieser Arbeit wurden die Faktoren Spenderalter, Geschlecht, Linsenstatus (phak, pseudophak, aphak), Todesursache (kardiovaskulär/zerebrovaskulär, Malignom, Sepsis), Postmortem-Intervalle (DEI, DCI) und CPR betrachtet.

Zunächst wurde untersucht, welche der ausgewählten, von der Forschung bis dato untersuchten spender- und ablaufabhängigen Faktoren einen Einfluss auf die ECD, bzw. auf die Eignung der Cornea zur Transplantation ausüben. Es zeigte sich, dass das Spenderalter und die Zeit zwischen Tod des Spenders und der Entnahme der Cornea die ECD signifikant mindern. Der Linsenstatus und das Geschlecht minderten ebenfalls die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.

Zur Beantwortung der Frage, wie stark die ECD durch die untersuchten Variablen beeinflusst wird und wie groß der Einfluss in einem kombinierten Modell mit den verschiedenen Einflussfaktoren ist, wurde ein Linear Mixed Model erstellt. Die Variablen Todesursache (kardio-/zerebrovaskulär, Malignom, Sepsis) und das Intervall zwischen Tod und Kühlung des Spenders waren dabei nicht signifikant und wurden im Modell nicht berücksichtigt. Das Spenderalter, DEI, Geschlecht und der Linsenstatus können als Einflussfaktoren im untersuchten Kollektiv mit 95-prozentiger Sicherheit angenommen werden. Die Höhe der geschätzten ECD ist besonders gemindert beim Vorliegen eines pseudophaken Linsenstatus, hohem Spenderalter und langem DEI. Augenhornhäute von Männern zeigten eine stärkere Minderung in der ECD als jene von Frauen. Es zeigte sich jedoch ebenfalls, dass der Spender als berücksichtigter zufälliger Faktor zu großer Unsicherheit bei der Schätzung der ECD führt. Dies spricht dafür, dass im vorliegenden Modell noch nicht alle Faktoren, die die ECD mindern, berücksichtigt sind.

Mittels einer logistischen Regression wurde anschließend untersucht, ob die spender- und ablaufabhängigen Faktoren dazu führen, dass die Cornea verworfen werden muss. Mittels eines solchen Modells wurde die Chance ermittelt, mit der eine Cornea für die Transplantation geeignet ist oder verworfen werden muss. Im Modellanpassungsprozess zeigten die Variablen

Alter, DEI, Linsenstatus und das Geschlecht des Spenders einen signifikanten Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation. Höheres Alter, längere DEI und pseudophaker Linsenstatus reduzierten dabei die Chance auf die Eignung der Cornea zur Transplantation und erhöhten die Chance für den Ausschluss. Die Betrachtung der Anpassungsgüte ergab, dass das Modell die Verwendbarkeit der Augenhornhäute besser vorhersagt als der Zufall, die Vorhersage ist jedoch weitaus genauer für geeignete als für auszuschließende Corneae.

Einen Sonderfall stellt die Betrachtung der CPR als potentiellen Einflussfaktor auf die corneale Qualität und Verwendbarkeit dar. Die verschiedenen Untersuchungen ergaben teilweise einen signifikanten Einfluss der CPR, wobei die Wahrscheinlichkeit für eine ausreichende ECD bzw. die Chance für eine Verwendbarkeit bei Durchführung einer CPR anzusteigen schien. Allerdings zeigte sich im Linear Mixed Model, in welchem der Spender als zufälliger Faktor hinzugefügt wurde, kein Einfluss einer CPR auf die ECD. Ein positiver Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea nach Durchführung einer CPR am Spender bleibt somit fraglich und sollte weiterhin untersucht werden.

In der Diskussion wurden die Ergebnisse in Bezug zur bisherigen Forschungsliteratur gesetzt. Für die Einflussfaktoren Alter, DEI und Linsenstatus konnte eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien gezeigt werden, für die Variable Geschlecht gab es jedoch auch einige vergleichbare Studien, die keinen Einfluss nachweisen konnten. Weitere Studien könnten in der Zukunft Aufschluss darüber geben, ob sich dieser Einflussfaktor auch für andere Kollektive bestätigt.

Abschließend stellt sich die Frage, welcher praktische Nutzen aus den im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Auswertungen folgt. Das Linear Mixed Model kann zur näherungsweise Abschätzung der cornealen ECD aufgrund der Faktoren Alter, DEI, Geschlecht und Linsenstatus herangezogen werden. Allerdings ist zu beachten, dass die Genauigkeit der Vorhersage durch die Weite der Konfidenzintervalle und durch den Spender als zufälligen Faktor – also individuelle Unterschiede zwischen den Spendern – keine exakte Vorhersage ermöglichen. Zur Einschätzung einer Tendenz könnte das Modell aber durchaus herangezogen werden. Die logistische Regression könnte ebenfalls orientierend genutzt werden, um die Chance für die Eignung einer Cornea bereits vor der Entnahme einzuschätzen. Auch hier zeigt die Überprüfung der Anpassungsgüte, dass die über das Modell getroffenen Aussagen keine exakte Vorhersage ermöglichen, zur Abschätzung einer Tendenz jedoch durchaus verwendet werden könnte. Praktisch könnte diese Einschätzung von Nutzen sein, wenn eine qualitative Abwägung notwendig wird. Gelegentlich ergibt sich die Situation, dass zum gleichen Zeitpunkt Augenhornhäute von zwei Spendern entnommen werden könnten, aber die personellen oder organisatorischen Ressourcen im zulässigen Zeitrahmen nur die Entnahme der Corneae eines Spenders erlauben. Hier könnte mithilfe der vorgestellten Ergebnisse eine Abwägung erfolgen,

um anhand der spenderabhängigen Eigenschaften jene Corneae mit der höheren Erfolgswahrscheinlichkeit für eine Transplantation auszuwählen.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Gain P., Jullienne R., He Z., Aldossary M., Acquart S., Cognasse F., und Thuret G., *Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking*. JAMA Ophthalmol, 2016. 134(2): S. 167.
2. Schaub F., Simons H.G., Enders P., Bachmann B.O., Roters S., Cursiefen C., und Heindl L.M., *[Corneal donation : Dilemma between growing demand and declining donor rate]*. Ophthalmologe, 2016. 113(12): S. 1058.
3. *Dritter Bericht der Bundesregierung über die Situation der Versorgung der Bevölkerung mit Geweben und Gewebezubereitungen*, W. Deutscher Bundestag, Editor. 2018: <http://dipbt.bundestag.de/doc/btd/19/056/1905675.pdf>.
4. Institute N.E., *NIH-funded study finds donor age not a factor in most corneal transplants*. 2013, National Eye Institute: <https://nei.nih.gov/news/pressreleases/111513>.
5. (DGFG) D.G.f.G., *Kliniken meldeten über 32.000 potenzielle Gewebespende - DGFG lobt Engagement der Kliniken in der Gewebespende*. 2017: <https://gewebenetzwerk.de/jahreszahlen-2017/> Zugriff: 23.08.2019.
6. Seitz B., Blüthner K., Kruse F.E., Reinhard T., und Sundmacher R., *Hornhauttransplantation: Zu geringe Spendenbereitschaft*. Dtsch Arztebl International, 2004. 101(49): S. 3326.
7. Rock D., Bartz-Schmidt K.U., und Rock T., *Rates of and Experiences with Corneal Donation at the University Hospital Tübingen From 2002 To 2015*. Ann Transplant, 2016. 21: S. 433.
8. *Dritter Bericht der Bundesregierung über die Situation der Versorgung der Bevölkerung mit Gewebe und Gewebezubereitungen 2018*. Drucksache 19/567.
9. Siegmund-Schultze N., *Gewinnung von Spenderhornhäuten und Führen einer Gewebekbank: Neue Richtlinie verabschiedet*. Dtsch Arztebl International, 2014. 111(31-32): S. 1356.
10. Lang G.K., *Augenheilkunde*. 5. Auflage ed. 1998, 2014: Georg Thieme Verlag. p. 88.
11. Nishimura J.K., Hodge D.O., und Bourne W.M., *Initial endothelial cell density and chronic endothelial cell loss rate in corneal transplants with late endothelial failure*. Ophthalmology, 1999. 106(10): S. 1962.
12. Wilhelm F. W. D.G.I.W., Brededorn, T., *Augenbanken*. 2002, Berlin, New York: Walter de Gruyter.
13. Grehn F., *Augenheilkunde*. 2019, Springer, Berlin, Heidelberg.
14. Nucci P., Brancato R., Mets M.B., und Shevell S.K., *Normal endothelial cell density range in childhood*. Arch Ophthalmol, 1990. 108(2): S. 247.
15. Beuschel R., Hofmann T., und Messerli J., *[Is the decrease in corneal endothelial cell density in relation to age linear?]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. 232(4): S. 375.
16. Gain P., Thuret G., Chiquet C., Rizzi P., Pugnet J.L., Acquart S., Colpart J.J., Le Petit J.C., und Maugery J., *Cornea procurement from very old donors: post organ culture cornea outcome and recipient graft outcome*. Br J Ophthalmol, 2002. 86(4): S. 404.
17. Galgauskas S., Norvydaite D., Krasauskaite D., Stech S., und Asoklis R.S., *Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics*. Clin Interv Aging, 2013. 8: S. 1445.
18. Krohn J. undHovding G., *The influence of donor age and cause of death on corneal endothelial cell density*. Acta Ophthalmol Scand, 2005. 83(6): S. 746.
19. Kwon J.W., Cho K.J., Kim H.K., Lee J.K., Gore P.K., McCartney M.D., und Chuck R.S., *Analyses of Factors Affecting Endothelial Cell Density in an Eye Bank Corneal Donor Database*. Cornea, 2016. 35(9): S. 1206.
20. Inoue K., Tokuda Y., Inoue Y., Amano S., Oshika T., und Inoue J., *Corneal endothelial cell morphology in patients undergoing cataract surgery*. Cornea, 2002. 21(4): S. 360.
21. Armitage W.J., Jones M.N., Zambrano I., Carley F., Tole D.M., Group N.O.T.A., und Contributing Ophthalmologists O.A.S., *The suitability of corneas stored by organ culture for penetrating keratoplasty and influence of donor and recipient factors on 5-year graft survival*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. 55(2): S. 784.

22. McGlumphy E.J., Margo J.A., Haidara M., Brown C.H., Hoover C.K., und Munir W.M., *Predictive Value of Corneal Donor Demographics on Endothelial Cell Density*. *Cornea*, 2018. 37(9): S. 1159.
23. Gavrillov J.C., Borderie V.M., Laroche L., und Delbosc B., *Influencing factors on the suitability of organ-cultured corneas*. *Eye (Lond)*, 2010. 24(7): S. 1227.
24. Grabska-Liberek I., Szaflik J., und Brix-Warzecha M., *The importance of various factors relating to the morphological quality of corneas used for PKP by the Warsaw Eye Bank from 1996 to 2002*. *Ann Transplant*, 2003. 8(2): S. 26.
25. Snelling T., Rao G.N., Shrestha J.K., Huq F., und Cheng H., *Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender, and ethnicity in cataract populations of South Asia*. *Cornea*, 2001. 20(1): S. 55.
26. Linke S.J., Eddy M.T., Bednarz J., Fricke O.H., Wulff B., Schroder A.S., Hassenstein A., Klemm M., Puschel K., Richard G., und Hellwinkel O.J., *Thirty years of cornea cultivation: long-term experience in a single eye bank*. *Acta Ophthalmol*, 2013. 91(6): S. 571.
27. *Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank*. Dtsch Arztebl International, 2014.
28. Hofmann N., Derks M., Borgel M., und Engelmann K., *[Influence of the donor age on graft survival : Is the demographic change also important for corneal tissue donation?]*. *Ophthalmologe*, 2017. 114(5): S. 440.
29. Heinzelmann S., Huther S., Bohringer D., Eberwein P., Reinhard T., und Maier P., *Influence of donor characteristics on descemet membrane endothelial keratoplasty*. *Cornea*, 2014. 33(6): S. 644.
30. Schaub F., Enders P., Zachewicz J., Heindl L.M., Stanzel T.P., Cursiefen C., und Bachmann B.O., *Impact of Donor Age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcome: Evaluation of Donors Aged 17-55 Years*. *Am J Ophthalmol*, 2016. 170: S. 119.
31. Ludwig S., Dettmer S., Peters H., und Kaczmarczyk G., *Geschlechtsspezifische Medizin in der Lehre: Noch in den Kinderschuhen*. *Dtsch Arztebl International*, 2016. 113(51-52): S. 2364.
32. Lass J.H., Beck R.W., Benetz B.A., Dontchev M., Gal R.L., Holland E.J., Kollman C., Mannis M.J., Price F., Jr., Raber I., Stark W., Stulting R.D., Sugar A., und Cornea Donor Study Investigator G., *Baseline factors related to endothelial cell loss following penetrating keratoplasty*. *Arch Ophthalmol*, 2011. 129(9): S. 1149.
33. Higa A., Sakai H., Sawaguchi S., Iwase A., Tomidokoro A., Amano S., und Araie M., *Corneal endothelial cell density and associated factors in a population-based study in Japan: the Kumejima study*. *Am J Ophthalmol*, 2010. 149(5): S. 794.
34. Sugar J., Mitchelson J., und Kraff M., *Endothelial trauma and cell loss from intraocular lens insertion*. *Arch Ophthalmol*, 1978. 96(3): S. 449.
35. Lang G.K., *Augenheilkunde*. Vol. 5. Ausgabe. 1998, 2014: Georg Thieme Verlag p. 127.
36. Bourne W.M. und Kaufman H.E., *Endothelial damage associated with intraocular lenses*. *Am J Ophthalmol*, 1976. 81(4): S. 482.
37. Johnston R.H., Hasany S., und Rootman D.S., *Endothelial cell analysis of corneas from donor eyes with an intraocular lens: a comparative study*. *Cornea*, 1997. 16(5): S. 531.
38. Meier F.M., Tschanz S.A., Ganzfried R., und Epstein D., *A comparative assessment of endothelium from pseudophakic and phakic donor corneas stored in organ culture*. *Br J Ophthalmol*, 2002. 86(4): S. 400.
39. Schaub F., Pohl L., Enders P., Adler W., Bachmann B.O., Cursiefen C., und Heindl L.M., *Impact of corneal donor lens status on two-year course and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017. 255(12): S. 2407.
40. Chen Y.e.a., *Supplemental Digital Content 1, Age-Stratified Analysis fo Diabetes and Pseudophakia Effects on Corneal Endothelial Cell Density: A Retrospective Eye Bank Study*. *Cornea*, 2017. 36.
41. Chen Y., Tsao S.W., Heo M., Gore P.K., McCarthy M.D., Chuck R.S., und Channa P., *Age-Stratified Analysis of Diabetes and Pseudophakia Effects on Corneal Endothelial Cell Density: A Retrospective Eye Bank Study*. *Cornea*, 2017. 36(3): S. 367.

42. Matsuda M., Miyake K., und Inaba M., *Long-term corneal endothelial changes after intraocular lens implantation*. Am J Ophthalmol, 1988. 105(3): S. 248.
43. Takahashi H., *Corneal Endothelium and Phacoemulsification*. Cornea, 2016. 35 Suppl 1: S. S3.
44. Lapp T., Heinzelmann S., Bohringer D., Eberwein P., Reinhard T., und Maier P., *Use of Donor Corneas From Pseudophakic Eyes for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Cornea, 2018. 37(7): S. 859.
45. Prokofyeva E., Wegener A., und Zrenner E., *Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review*. Acta Ophthalmol, 2013. 91(5): S. 395.
46. Redbrake C., Becker J., Salla S., Stollenwerk R., und Reim M., *The influence of the cause of death and age on human corneal metabolism*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. 35(9): S. 3553.
47. Scherer W.J., *Corneal endothelial cell density and cardiovascular mortality: A Global Survey and Correlative Meta-Analysis*. Clin Anat, 2018.
48. Spelsberg H., Reinhard T., Sengler U., Daeubener W., und Sundmacher R., *Organ-cultured corneal grafts from septic donors: a retrospective study*. Eye (Lond), 2002. 16(5): S. 622.
49. Redbrake C., Sieben P., Salla S., und Reim M., *[Effect of donor illness on endothelial cell number of human corneas]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1995. 206(1): S. 46.
50. Slettedal J.K., Lyberg T., Roger M., Beraki K., Ramstad H., und Nicolaissen B., *Regeneration with proliferation of the endothelium of cultured human donor corneas with extended postmortem time*. Cornea, 2008. 27(2): S. 212.
51. Margo J.A., Whiting M.F., Brown C.H., Hoover C.K., und Munir W.M., *The Effect of Chronic Pulmonary Disease and Mechanical Ventilation on Corneal Donor Endothelial Cell Density and Transplant Suitability*. Am J Ophthalmol, 2017. 183: S. 65.
52. Parekh M., Salvalaio G., Ferrari S., Frigo A.C., Griffoni C., Grassetto A., Ruzza A., Camposampiero D., und Ponzin D., *Effect of postmortem interval on the graft endothelium during preservation and after transplantation for keratoconus*. Cornea, 2013. 32(6): S. 842.
53. Bohringer D., Reinhard T., Spelsberg H., und Sundmacher R., *Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogeneous group of patients*. Br J Ophthalmol, 2002. 86(1): S. 35.
54. *MINIMUM MEDICAL STANDARDS, Revision 1*, E.E.B. Association, Editor. 2013, <https://www.eeba.eu/downloads/EEBA%20Minimum%20Medical%20Standards%20Rev%201%20-%202013Agreed.pdf>. Zugriff: 02.09.2019.
55. ChandraSekar A., *Post mortem retrieval time limits and time from retrieval to processing for ocular tissue, Paper for the JPAC meeting*. 2016.
56. Medicine U.S.N.L.o., *Study Record Detail: Cornea Donor Study (CDS)*; [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00006411?show\\_desc=Y#desc](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00006411?show_desc=Y#desc) Zugriff: 08.07.2019.
57. Committee J.U.K.U.B.T.a.T.T.S.P.A., *Guidelines for the Blood Transfusion Services: 21.12: Ocular tissue retrieval, processing and storage*; <https://www.transfusionguidelines.org/red-book/chapter-21-tissue-banking-tissue-retrieval-and-processing/21-12-ocular-tissue-retrieval-and-storage>. Zugriff: 08.07.2019
58. *PUBMED*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Zugriff: 13.09.2019.
59. McKinnon J.R. und Walters G.D., *Cadaver storage time. An important factor in donor cornea survival*. Arch Ophthalmol, 1976. 94(2): S. 217.
60. *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) § 3 Entnahme mit Einwilligung des Spenders*, B.f.J. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Editor. 1997: [https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/\\_3.html](https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/_3.html) Zugriff: 15.09.2019.
61. *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) § 4 Entnahme mit Zustimmung anderer Personen*, B.f.J. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Editor. 1997: [https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/\\_4.html](https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/_4.html) Zugriff: 15.09.2019.

62. *Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank.* 2014, Bundesärztekammer Deutschland: Deutsches Ärzteblatt.
63. *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) § 15 Aufbewahrungs- und Löschungsfristen*, B.f.J. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Editor. 1997: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/BJNR263100997.html#BJNR263100997BJNG000502310> Zugriff: 15.09.2019.
64. Bohnke M., [*A new system for storing donor corneas*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1991. 198(2): S. 135.
65. Veherschild D. D.M., Langstrof G., *Bedienungsanweisung Endothel Analysis Tool*, . 2003, RHINE-TEC GmbH.
66. *Pearson-Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)*, [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/pearsonz\\_ush.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/pearsonz_ush.html), Zugriff: 13.09.2019.
67. Held L., Rufibach, K., Seifert, B., *Medizinische Statistik: Konzepte, Methoden, Anwendungen.* 2013, PEARSON. S. 136.
68. Seltman H., *Experimental Design and Analysis.* 2009, Onlineversion verfügbar unter: <http://www.stat.cmu.edu/~hseltman/309/Book/Book.pdf>, Zugriff 21.08.2019. p.357
69. Field A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics.* Vol. 5th Edition. 2018: SAGE Publications Ltd. p. 877
70. Gaus W., Mueche, R, *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe.* 2. Auflage ed. 2014, 2017: Schattauer.
71. Zürich M.U. *t-Test für unabhängige Stichproben* [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/ttestunabh.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/ttestunabh.html) Zugriff: 27.03.2020.
72. *Logistische Regressionsanalyse*, [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/lreg.html#24](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/lreg.html#24), Zugriff: 11.09.2019.
73. *Hochschule Luzern Logistische Regression*, <https://www.empirical-methods.hslu.ch/entscheidbaum/zusammenhaenge/logistische-regression/#12>, Zugriff: 20.04.2021.
74. *Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank.* 2018, Bundesärztekammer Deutschland: Deutsches Ärzteblatt.

## 9 Anhang

*Tabelle 9-1. Durchschnittliche ECD nach Altersgruppen  
[N = 1855]*

| Altersgruppe    | ECD $\pm$ SD [Zellen/mm <sup>2</sup> ] | N   |
|-----------------|--|-----|
| < 50 Jahre      | 2316 $\pm$ 466                         | 63  |
| 50-59 Jahre     | 2233 $\pm$ 492                         | 166 |
| 60-69 Jahre     | 2137 $\pm$ 586                         | 325 |
| 70-79 Jahre     | 1949 $\pm$ 579                         | 541 |
| 80-89 Jahre     | 1846 $\pm$ 627                         | 613 |
| $\geq$ 90 Jahre | 1839 $\pm$ 586                         | 147 |

*Tabelle 9-2. Todesursachen, Vergleich zwischen den Geschlechtern*

|  | Männlich   | Weiblich   | Gesamt     |
|--|------------|------------|------------|
| Todesursache kardiovaskuläre/ zerebrovas-<br>kuläre Erkrankung |            |            |            |
| <i>Ja</i>  | 186 (38 %) | 142 (41 %) | 328 (39 %) |
| <i>Nein</i>  | 301 (62 %) | 208 (59 %) | 509 (61 %) |
| Todesursache Malignom  |            |            |            |
| <i>Ja</i>  | 181 (37 %) | 113 (32 %) | 294 (35 %) |
| <i>Nein</i>  | 305 (63 %) | 237 (68 %) | 542 (65 %) |
| Todesursache Sepsis  |            |            |            |
| <i>Ja</i>  | 71 (14 %)  | 64 (18 %)  | 135 (16 %) |
| <i>Nein</i>  | 423 (86 %) | 290 (82 %) | 713 (84 %) |

*Tabelle 9-3. Übersicht der angenommenen Hypothesen für den Chi-Quadrat-Test*

| Variablen                                | Hypothesen  |
|--|---|
| Geschlecht                               | <b>H<sub>1</sub></b> : Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für Transplantation.                               |
| Linsenstatus                             | <b>H<sub>1</sub></b> : Der Linsenstatus hat einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation.                         |
| Todesursache Kardio-<br>/Zerebrovaskulär | <b>H<sub>0</sub></b> : Kardio-/Zerebrovaskuläre Todesursachen haben keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea für die Transplantation |
| Todesursache Malignom                    | <b>H<sub>0</sub></b> : Malignome als Todesursache haben keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.                |
| Todesursache Sepsis                      | <b>H<sub>0</sub></b> : Sepsis als Todesursache hat keinen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.                     |
| CPR                                      | <b>H<sub>1</sub></b> : Die Durchführung einer CPR hat einen Einfluss auf die Verwendbarkeit der Cornea zur Transplantation.                   |

Tabelle 9-4. Korrelationskoeffizienten nach Pearson/Spearman Rho: Test auf Korrelationen zwischen den Variablen

|           | Pearson                     | Spearman                      |
|-----------|-----------------------------|-------------------------------|
| Alter/DEI | $r(2030) = 0,05, p = 0,28$  | $r_s(2030) = 0,06, p < 0,01$  |
| Alter/DCI | $r(2010) = -0,18, p < 0,01$ | $r_s(2010) = -0,26, p < 0,01$ |
| DEI/DCI   | $r(1286) = 0,16, p < 0,01$  | $r_s(1286) = 0,02, p = 0,49$  |

Tabelle 9-5. Lineare Regressionsanalyse mittels eines Mixed Models: Ausgangsmodell; Schätzungen fester Parameter (Abhängige Variable: ECD, zufälliger Effekt: Spender)

| Parameter                           | Schätzung<br>(Zellen/mm <sup>2</sup> ) | SE<br>(± Zellen/mm <sup>2</sup> ) | p-Wert   | 95 %-Konfidenzintervall<br>(Zellen/mm <sup>2</sup> ) |            |
|-------------------------------------|--|-----------------------------------|----------|--|------------|
|                                     |  |                                   |          | Untergrenze  | Obergrenze |
| Konstante                           | 3108,1                                 | 215,8                             | < 0,0001 | 2684,2   | 3532,0     |
| Linsenstatus                        |  |                                   |          |  |            |
| <i>Aphakie</i>                      | -76,9                                  | 156,4                             | 0,623    | -383,9   | 230,0      |
| <i>Pseudophakie</i>                 | -374,0                                 | 42,4                              | < 0,001  | -457,2   | -290,9     |
| <i>Phakie</i>                       | –                                      | –                                 | –        | –  | –          |
| Geschlecht                          |  |                                   |          |  |            |
| <i>Männlich</i>                     | -192,4                                 | 44,4                              | < 0,0001 | -279,6   | -105,2     |
| <i>Weiblich</i>                     | –                                      | –                                 | –        | –  | –          |
| Kardio-/Zerebrovaskuläre Erkrankung |  |                                   |          |  |            |
| <i>Nein</i>                         | 18,6                                   | 49,4                              | 0,707    | -78,5  | 115,7      |
| <i>Ja</i>                           | –                                      | –                                 | –        | –  | –          |
| Krebs                               |  |                                   |          |  |            |
| <i>Nein</i>                         | -7,3                                   | 50,9                              | 0,887    | -107,3   | 92,82      |
| <i>Ja</i>                           | –                                      | –                                 | –        | –  | –          |
| Sepsis                              |  |                                   |          |  |            |
| <i>Nein</i>                         | 12,7                                   | 62,4                              | 0,838    | -109,9   | 135,5      |
| <i>Ja</i>                           | –                                      | –                                 | –        | –  | –          |
| Kardiopulmonale Reanimation         |  |                                   |          |  |            |
| <i>Keine CPR</i>                    | -181,1                                 | 120,3                             | 0,133    | -417,5   | 55,2       |
| <i>CPR</i>                          | –                                      | –                                 | –        | –  | –          |
| Alter                               | -6,3                                   | 2,0                               | 0,002    | -10,2  | -2,4       |
| DEI                                 | -7,0                                   | 1,4                               | < 0,001  | -9,7   | -4,2       |
| DCI                                 | -3,3                                   | 3,1                               | 0,283    | -9,4   | 2,8        |

*Tabelle 9-6. Bootstrapping. Lineare Regressionsanalyse mittels eines Mixed Models: Ausgangsmodell; Schätzungen fester Parameter*

Abhängige Variable: ECD, zufälliger Effekt: Spender;

Mit 95 % BCa-Bootstrap generierte Standardfehler, p-Werte und Konfidenzintervalle; basierend auf 1000 Proben

| Parameter                           | Schätzung<br>(Zellen/mm <sup>2</sup> ) | SE<br>(±Zellen/mm <sup>2</sup> ) | p-Wert | 95 %-Konfidenzintervall<br>(Zellen/mm <sup>2</sup> ) |                 |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|--------|--|-----------------|
|                                     |  |                                  |        | Unter-<br>grenze                                     | Ober-<br>grenze |
| Konstante                           | 3108,1                                 | 116,7                            | 0,001  | 2874,1   | 3383,4          |
| Linsenstatus                        |  |                                  |        |  |                 |
| <i>Aphakie</i>                      | -76,9                                  | 191,1                            | 0,703  | -620,3   | 268,9           |
| <i>Pseudophakie</i>                 | -374,0                                 | 54,4                             | 0,001  | -503,0   | -174,4          |
| <i>Phakie</i>                       | –                                      | –                                | –      | –  | –               |
| Geschlecht                          |  |                                  |        |  |                 |
| <i>Männlich</i>                     | -192,4                                 | 23,2                             | 0,001  | -242,5   | -132,9          |
| <i>Weiblich</i>                     | –                                      | –                                | –      | –  | –               |
| Kardio-/Zerebrovaskuläre Erkrankung |  |                                  |        |  |                 |
| <i>Nein</i>                         | 18,6                                   | 25,9                             | 0,427  | -38,7  | 72,4            |
| <i>Ja</i>                           | –                                      | –                                | –      | –  | –               |
| Krebs                               |  |                                  |        |  |                 |
| <i>Nein</i>                         | -7,3                                   | 24,9                             | 0,740  | -55,4  | 46,2            |
| <i>Ja</i>                           | –                                      | –                                | –      | –  | –               |
| Sepsis                              |  |                                  |        |  |                 |
| <i>Nein</i>                         | 12,7                                   | 31,4                             | 0,630  | -50,9  | 82,6            |
| <i>Ja</i>                           | –                                      | –                                | –      | –  | –               |
| Kardiopulmonale Reanimation         |  |                                  |        |  |                 |
| <i>Keine CPR</i>                    | -181,1                                 | 51,2                             | 0,001  | -288,1   | 59,9            |
| <i>CPR</i>                          | –                                      | –                                | –      | –  | –               |
| Alter                               | -6,3                                   | 1,3                              | 0,001  | -8,4   | -4,9            |
| DEI                                 | -7,0                                   | 0,7                              | 0,001  | -8,4   | -5,7            |
| DCI                                 | -3,3                                   | 1,8                              | 0,041  | -7,1   | -0,4            |

*Tabelle 9-7: Hypothesen T-Test für unabhängige Stichproben*

|             |  |
|-------------|--|
| Hypothese 1 | Hornhautspender, die keine CPR erhalten haben, sind älter als Hornhautspender, die eine CPR erhalten haben |
| Hypothese 2 | Die corneale ECD ist bei Frauen und Männern unterschiedlich  |
| Hypothese 3 | Die Lokalisation der Cornea (rechts oder links) hat keinen Einfluss auf die ECD                            |

**Ergänzende Formeln (zu Abschnitt 6.4.1)**

Zu Beispiel 2:

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 2767 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{8,2 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 100 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{8,6 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 72 \text{ h} \right) \\
 &\quad + (-508 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1) + (-234 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2767 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -820 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -619,2 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -508 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) \\
 &\quad + \left( -234 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 585,8 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 8. Beispiel 2: Berechnung der ECD (unteres 95 %-Konfidenzintervall) mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 3146 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{4,9 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 100 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{6,1 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 72 \text{ h} \right) \\
 &\quad + (-195 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1) + (-123 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 1) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 3146 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -490 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -439,2 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) \\
 &\quad + \left( -195 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -123 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 1898,8 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 9. Beispiel 2: Berechnung der ECD (oberes 95 %-Konfidenzintervall) mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

Zu Beispiel 3:

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 2767 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{8,2 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 60 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{8,6 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 10 h \right) \\
 &\quad + (-508 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0) + (-234 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2767 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -492 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -86 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2189 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 10. Beispiel 3: Berechnung der ECD (unteres 95 %-Konfidenzintervall) mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

$$\begin{aligned}
 ECD_i &= 3146 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -\frac{4,9 \text{ Zellen}}{\text{mm}^2} \times 60 \text{ Jahre} \right) + \left( -\frac{6,1 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}}{h} \times 10 h \right) \\
 &\quad + (-195 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0) + (-123 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \times 0) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 3146 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \left( -294 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \left( -61 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} \right) + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon \\
 ECD_i &= 2791 \frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2} + \varepsilon_{\text{Donor}} + \varepsilon
 \end{aligned}$$

Formel 11. Beispiel 3: Berechnung der ECD (oberes 95 %-Konfidenzintervall) mithilfe der geschätzten Parameter aus Abschnitt 5.4 (zur Zusammenfassung s. auch Tabelle 6-1)

## 10 Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Personen beigetragen. Hiermit bedanke ich mich bei [...] für ihre ausgezeichnete Betreuung und ihre konstruktive Kritik. Ihr Wissen um die Relevanz dieser Forschung und ihr Glaube an meine Fähigkeiten hat dieses Projekt erst ermöglicht. Weiterhin möchte ich mich bei meinem Doktorvater [...] für die inhaltliche und formale Kritik bedanken. Ihm und [...] danke ich für die Zeit und die Mühe, die sie in die Analyse und Beurteilung dieser Arbeit investiert haben. Mein Dank gebührt weiterhin [...] und dem gesamten Team der Hornhautbank der Augenheilkunde der Universitätsmedizin Mainz für die fachliche Einarbeitung und unermüdliche Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt möchte ich meinem persönlichen Umfeld danken: Meiner Familie und meinem Partner, sowie zahlreichen Freundinnen und Freunden, die mich durch ihr offenes Ohr und ihren positiven Einfluss immer bestärkt und in meinem Vorhaben unterstützt haben und so der Erstellung dieser Arbeit den Weg geebnet haben.

Franziska Schön

## **11 Tabellarischer Lebenslauf**

[...]