

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

Der Einfluss von Spenderfaktoren auf den präparationsbedingten Transplantatverlust bei der
Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
André de Vries (geb. Willruth)
aus Hamburg

promoviert am 24. Januar 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. Hörster

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Universitätsprofessor Dr. med. Claus Cursiefen

Herr Universitätsprofessor Dr. med. Björn Bachmann

Herr Dr. med. Alexander Rokohl

Herr Hans Günter Simons

Frau Emilia Michalewicz, Hornhautbank Aachen

Frau Andrea Gareiss-Lok, Hornhautbank München

Frau Dr. rer. nat. Nicola Hofmann, Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG)

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Planung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Claus Cursiefen, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Björn Bachmann, Herrn Dr. med. Alexander Rokohl und mir. Die statistische Planung und Auswertung der Studie erfolgte ausschließlich durch mich mit dem Statistikprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 28 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Das Manuskript wurde ausschließlich durch mich erstellt. Beraten wurde ich dabei durch Herrn Dr. med. Alexander


Rokohl sowie Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Claus Cursiefen.

Bei der Planung der Datenerhebung wurde ich durch Herrn Dr. med. Alexander Rokohl und Herrn Hans Günter Simons unterstützt. Die Identifikation und Auswahl der einzuschließenden Patienten erfolgte durch mich. Die Erhebung aller Patientendaten im Rahmen dieser Studie erfolgte ebenfalls durch mich bis auf 17 der Spenderanamnesen, die im Rahmen einer Fragebogenerhebung gewonnen wurden. In der Hornhautbank der Uniklinik Köln wurde mir Einblick in Transplantationsakten und die dokumentierten Transplantatverluste gewährt. Außerdem erhielt ich Einblick in eine Liste, die Informationen darüber enthielt, welcher Patient welche Hornhaut aus welcher Hornhautbank erhielt. Die 17 fehlenden Spenderanamnesen der Fallgruppe wurden in einer Fragebogenerhebung aus der Hornhautbank Aachen, der Hornhautbank München sowie der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG) gewonnen. Das Personal, welche diese Anamnesedaten erhob, besaß eine medizinische Qualifikation. Der Fragebogen befindet sich im Anhang dieser Arbeit. Die Erstellung des Fragebogens erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Alexander Rokohl und Herrn Hans Günter Simons, die Kontaktierung der Hornhautbanken erfolgte durch Herrn Dr. med. Alexander Rokohl und die weitere Korrespondenz durch mich. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte durch mich.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 02.08.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Im Folgenden möchte ich einigen Personen danken, die mich im Laufe dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Claus Cursiefen für die Überlassung dieses spannenden Themas, der Hilfe bei der Beendigung der Monografie sowie der Möglichkeit, bei Operationen zuzusehen.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Björn Bachmann für die Hinweise zur Datenerhebung, der Möglichkeit bei Operationen zuzusehen und der Unterstützung bei dem Ethikantrag.

Ich danke Frau Priv.-Doz. Dr. med. Sigrid Roters dafür, dass ich so viel Zeit in der Hornhautbank verbringen durfte und sie mir stets freundlich begegnete.

Ich danke dem Team der Poliklinik für die unzähligen Schlüsselausgaben. Insbesondere danke ich dem Nachtdienst der Poliklinik der Uniklinik Köln für die vielen guten Gespräche und die freundliche Zusammenarbeit.

Ich danke der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation, der Hornhautbank München und der Hornhautbank Aachen für ihre Mitarbeit und die sehr freundliche und aufgeschlossene Korrespondenz.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Hans Günter Simons, Frau Sabine Hackbarth und Frau Monika Linder. Ich bin sehr dankbar, dass ihr mich in eurem Team aufgenommen habt. Danke für die vielen guten Gespräche, das offene Ohr für meine Fragen und dass ich immer da sein durfte, obwohl der Platz oft sehr knapp war.

Mein größter Dank gebührt der herausragenden Betreuung der Doktorarbeit durch Herrn Dr. med. Alexander Rokohl, der mich über die gesamte Zeit der Dissertation mit großem persönlichen Aufwand unterstützt und motiviert hat.

Ein weiterer Dank gebührt meinen Eltern und Großeltern, ohne deren Unterstützung ich nicht so unbeschwert hätte studieren und promovieren können.

Ein weiterer, ganz besonderer Dank gebührt meiner Frau. Ich danke dir für die unablässige Unterstützung im Hintergrund, für die viele entbehrte Zeit und deine aufbauende Liebe.

S.D.G.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Zusammenfassung	9
2 Einleitung	11
2.1 Die menschliche Hornhaut	11
2.1.1 Der Aufbau der menschlichen Hornhaut	11
2.1.2 Der Aufbau der Descemet-Membran	12
2.2 Die Hornhauttransplantationen	12
2.2.1 Entwicklung der Hornhauttransplantation	12
2.2.2 Verbreitung der Hornhauttransplantationen	13
2.2.3 Die Knappheit von Hornhauttransplantaten	14
2.3 Die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty	15
2.3.1 Die Technik der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty	15
2.3.2 Die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty als Goldstandard der endothelialen Keratoplastiken	16
2.3.3 Gründe für die verzögerte Durchsetzung der Descemet Membrane Endo- thelial Keratoplasty	17
2.4 Aktueller Forschungsstand	18
2.4.1 Einleitung	18
2.4.2 Diabetes mellitus	18
2.4.3 Spenderalter	18
2.4.4 Weitere mögliche Risikofaktoren	19
2.4.5 Morphologische Besonderheiten in Hornhäuten mit präparationsbeding- tem Einriss	19
2.4.6 Vorhersagemodelle für Transplantatverlust bei der Descemet Membra- ne Endothelial Keratoplasty	20
2.4.7 Erfolgreiche Nutzung des Transplantats trotz Einriss der Spenderhornhaut	20
2.5 Herleitung der Forschungsfrage	20

3	Material und Methoden	22
3.1	Studiendesign	22
3.1.1	Studientyp und Überblick	22
3.1.2	Ethikstatement	22
3.1.3	Studienpopulation	22
3.1.4	Verwendetes Material	23
3.1.5	Erhebung der Tauschketten und Evaluierung des Tauschgrunds	24
3.1.6	Erhebung der Transplantatverluste und drohenden Verluste	24
3.1.7	Erhebung der Fallgruppe und der Kontrollgruppe	25
3.2	Präparationsmethode und Kulturmedien	27
3.2.1	Präparationsmethode an der Uniklinik Köln	27
3.2.2	Kulturmedien	27
3.3	Statistische Analyse	28
3.3.1	Allgemeines und deskriptive Statistik	28
3.3.2	Univariate Analyse	28
3.3.3	Multivariate Analyse	28
4	Ergebnisse	30
4.1	Deskriptiver Teil	30
4.1.1	Tauschketten	30
4.1.2	Transplantatverlust	30
4.1.3	Drohender Transplantatverlust	33
4.1.4	Fallgruppe und Kontrollgruppe	34
4.2	Statistische Analyse	35
4.2.1	Univariate Analyse	35
4.2.2	Multivariate Analyse	38
5	Diskussion	42
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	42
5.2	Diskussion der Methoden	42
5.3	Diskussion der Ergebnisse	44
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	50
6	Literatur	52
7	Anhang	59
	Abbildungsverzeichnis	60
	Tabellenverzeichnis	61
	Fragebogen	62

Abkürzungsverzeichnis

DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
pKPL	perforierende Keratoplastik
PLK	Perforierende Lamelläre Keratoplastik
DLEK	Descemet Lamellar Endothelial Keratoplasty
DSEK	Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty
DSAEK	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
DMAEK	Descemet Membrane Automated Endothelial Keratoplasty
BSCVA	Best Spectacle Corrected Visual Acuity
IQR	Interquartilsrange
OTP	Optimal Threshold Point
AUC	Area Under the Curve

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) ist der Goldstandard in der Therapie endothelialer Erkrankungen und in Deutschland eine der am häufigsten durchgeführten Transplantationen. Die technisch anspruchsvolle Operationsmethode und die insbesondere zu Beginn hohen Transplantatverlusten verzögern aber dessen Durchsetzung. Die Risikofaktoren für einen Einriss bei der Spenderhornhautpräparation sind noch weitestgehend unbekannt und in der Studienlage bestehen etliche Limitationen.

Zielsetzung: Diese Studie versucht zu beantworten, welcher Anteil an allen Transplantatverlusten bei Hornhauttransplantationen durch einen Einriss der Spenderhornhaut im Rahmen einer Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) bedingt ist. Zudem sollen weitere Eigenschaften der Spenderhornhaut identifiziert werden, die das Risiko für einen Einriss bei der Spenderhornhautpräparation im Rahmen einer DMEK erhöhen. Zuletzt soll evaluiert werden, ob ein Vorhersagemodell entworfen werden kann, mit dem Transplantatverluste bei einer DMEK zukünftig relevant verringert werden könnten.

Material und Methoden: In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden alle Hornhauttransplantation, die an der Universitätsklinik Köln zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 30. Juli 2021 durchgeführt wurden ($n = 5\,975$) auf Transplantatverlust ($n = 48$) oder drohenden Transplantatverlust ($n = 16$) mit notwendigem Wechsel der Operationsmethode durchgesehen. In die Fallgruppe wurden alle Spenderhornhäute eingeschlossen, bei denen es bei der Präparation im Rahmen einer DMEK zu einem Einriss kam, der zu einem Verlust oder drohendem Verlust des Transplantats führte. Als Kontrollgruppe wurden alle Hornhäute aus der Hornhautbank der Uniklinik Köln im selben Zeitraum gewählt, die erfolgreich im Rahmen einer DMEK transplantiert wurden. Die Fallgruppe besteht aus 34 und die Kontrollgruppe aus 499 Hornhäuten. Spenderanamnesen von Hornhäuten der Fallgruppe, die nicht aus der Uniklinik Köln stammten, wurden durch einen Fragebogen erhoben.

Ergebnisse: Es konnte festgestellt werden, dass 0,8 % ($SD \pm 0,3$ %) aller Transplantate vor Abschluss der Operation verloren gingen. 83 % der Transplantatverluste traten im Operationssaal auf und hier 65 % bei der Präparation der Spenderhornhaut. Der Einriss der Spenderhornhaut bei der Präparation im Rahmen einer DMEK machte 48 % aller Transplantatverluste aus. Bei

16 Transplantaten konnte ein Verlust durch einen Tausch oder Umstieg auf eine andere Operationsmethode abgewendet werden. Davon fand bei zehn Transplantaten ein Tausch von einer DMEK zu einer perforierenden Keratoplastik statt. In der univariaten statistischen Analyse waren der Diabetes mellitus ($p = ,001$, Odds Ratio 5,48 KI [2,23; 13,48]), ein insulinabhängiger Diabetes mellitus ($p = ,001$, Odds Ratio 8,45 95 % KI [2,31; 30,92]), die Endothelzelldichte ($p = ,002$, $r = - ,13$) und die Kulturzeit ($p = ,007$, $r = ,12$) signifikant auf einem 5 % Signifikanzniveau. Nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen verlor die Kulturzeit die Signifikanz. Keine Signifikanz, aber einen starken Zusammenhang nach dem Odds Ratio zeigten eine Übergewichtigkeit (Odds Ratio 2,10 95 % KI [0,90; 4,83], ein Alkoholabusus (Odds Ratio 2,00 95 % KI [0,71; 5,62]) und eine arterielle Hypertonie (Odds Ratio 1,57 95 % KI [0,53; 4,71]). In die Rückwärtselimination der logistischen Regression wurden alle Variablen mit einem P-Wert von unter $p < ,20$ eingeschlossen, außer die Kulturzeit wegen fehlender Werte. Statistisch signifikant im finalen Modell waren die Endothelzelldichte ($p = < ,001$), der Diabetes mellitus ($p = < ,001$) und der Alkoholabusus ($p = ,050$). Hätte man das Spenderalter eingeschlossen, wäre dieses signifikant ($p = ,001$). Die Area Under the Curve in der Receiver Operating Characteristic beträgt ,892 mit einer maximalen prädiktiven Kraft bei einer Sensitivität von 81 % und einer Spezifität von 84 %.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, welche Bedeutung die Spenderhornhautpräparation bei einer DMEK für den Transplantatverlust von Hornhauttransplantationen insgesamt hat. Sie zeigt Tauschmöglichkeiten und Umstiegsmöglichkeiten zur Vermeidung von Transplantatverlust auf. Als mögliche Risikofaktoren wurden ein Diabetes mellitus und dessen Insulinpflichtigkeit sowie eine niedrigere Endothelzelldichte identifiziert. Weitere Einflussfaktoren könnten ein Alkoholabusus, eine Adipositas, eine arterielle Hypertonie oder ein niedrigeres Spenderalter sein. Das bedeutendste Ergebnis ist die Entwicklung eines Modells zur Vorhersage von Transplantatverlust. Insbesondere Hornhautbanken mit höheren Transplantatverlusten könnten anhand dieses Modells eine deutliche Reduktion ihrer Transplantatverlusten bei einer DMEK erzielen, wobei nur wenige Hornhäute anderen Operationsmethoden zugeordnet oder mit einem Warnhinweis versehen werden müssten.

2 Einleitung

2.1 Die menschliche Hornhaut

2.1.1 Der Aufbau der menschlichen Hornhaut

Die mechanisch stabile äußere Hülle des menschlichen Augapfels besteht aus der Lederhaut, auch Sklera genannt, und der Hornhaut, welche auch Cornea genannt wird. Die Sklera ist über den Limbus Corneae mit der anterior gelegenen Cornea verbunden. Sie hat eine ovale Form mit einem horizontalen Durchmesser von 11 bis 12 mm und einem vertikalen Durchmesser von 9 bis 11 mm¹. Die Cornea enthält im Gegensatz zur Sklera keine Gefäße und ist transparent². Mit etwa 40 Dioptrien stellt sie etwa zwei Drittel der lichtbrechenden Kraft des Auges². Die Cornea besteht aus fünf Schichten und hat eine zentrale Dicke von durchschnittlich 551 bis 565 µm¹.

Die äußerste Schicht ist die Lamina Epithelialis. Diese besteht aus einem unverhornten Plattenepithel mit fünf bis sieben Schichten, welches regenerative Fähigkeiten besitzt und etwa 50 µm dick ist¹.

Daran schließt sich die Lamina limitans anterior an, welche auch Bowman-Membran genannt wird. Sie hat eine Dicke von etwa 12 µm und besteht primär aus Kollagenen und Proteoglykanen^{1,2}.

Die darauffolgende Schicht, das Stroma, macht etwa 80 bis 85 % der Dicke der Cornea aus¹. Sie besteht vor allem aus Keratozyten und extrazellulärer Matrix¹. Die extrazelluläre Matrix setzt sich aus unterschiedlichen Kollagenen und Glykosaminoglykanen zusammen¹.

Auf das Stroma folgen die letzten beiden Schichten, die im Fokus dieser Arbeit stehen. Die Lamina limitans posterior, auch Descemet-Membran genannt, ist eine etwa 7 µm dicke Struktur, die sich unter anderem aus Typ IV Kollagen und Laminin zusammensetzt^{1,2}.

Die innerste Schicht der Hornhaut wird durch ein einschichtiges Endothel gebildet und ist etwa 5 µm dick. Die Endothelzellichte beträgt etwa 3 000 bis 4 000 Zellen pro mm², wobei sie jährlich um etwa 0,6 % abnimmt¹. Eine ihrer wichtigsten Funktionen ist die Regulation des Wasserhaushalts und damit der Klarheit der Hornhaut¹.

Dua et al. schlugen im Jahr 2013 die Existenz einer weiteren Schicht zwischen Stroma und Descemet-Membran vor³. Diese soll eine Dicke von etwa 10 µm haben und aus fünf bis acht Lamellen aus Kollagen bestehen³.

2.1.2 Der Aufbau der Descemet-Membran

Die Descemet-Membran lässt sich in drei Schichten unterteilen⁴. Die Endothelzellen grenzen an die Posterior Non-Banded Layer⁴. An diese grenzt die Anterior Banded Layer⁴. Diese wird durch die Interfacial Matrix mit dem Stroma verbunden⁴. Bei der Geburt ist die Descemet-Membran etwa 3 µm dick und erreicht im Erwachsenenalter eine Dicke von etwa 10 bis 12 µm^{4,5}. Das Wachstum der Anterior Banded Layer ist auf den Zeitraum bis zur Geburt beschränkt⁶. Sie wächst bis dahin auf eine Dicke von etwa 3 µm⁶. Das Dickenwachstum der Descemet-Membran im Erwachsenenalter betrifft primär die Posterior Non-Banded Layer^{4,7}, welche von den Endothelzellen sekretiert wird⁴. Die Descemet-Membran nimmt pro Lebensdekade etwa 1 µm an Dicke zu⁵.

2.2 Die Hornhauttransplantationen

2.2.1 Entwicklung der Hornhauttransplantation

Die erste erfolgreiche Transplantation an einem Menschen wurde im Jahr 1905 von Dr. Eduard Zirm durchgeführt^{8,9}. Er führte dabei eine Transplantation der Hornhaut in seiner gesamten Dicke durch^{8,9}. Dies wird heutzutage als perforierende Keratoplastik (pKPL) bezeichnet. Trotz dieses ersten Erfolges führten vor dem zweiten Weltkrieg nur wenige Augenärzte Hornhauttransplantationen durch⁹. Im Jahr 1947 wurde der erste Kongress über Hornhauttransplantation in Chicago abgehalten⁹. Im Jahr 1944 wurde die erste Hornhautbank in Amerika und im Jahr 1961 die Eye Bank Association of America gegründet⁹. Die Eye Bank Association of America berichtet von lediglich 2 000 Hornhauttransplantationen im Jahr 1961 in Amerika⁹. Mit zunehmender Verbreitung der pKPL richtete sich das Forschungsinteresse auf die Weiterentwicklung von lamellären Verfahren, um die erkrankten Schichten der Hornhaut möglichst selektiv ersetzen zu können. Die erste lamelläre Transplantation des vorderen Anteils der Hornhaut, die der heutigen Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) ähnelt, führte Hallermann im Jahr 1959 durch¹⁰.

Die Entwicklung der hinteren lamellären Keratoplastiken begann mit der Beschreibung der Perforierenden Lamellären Keratoplastik (PLK) durch Charlew W. Tillet im Jahr 1956¹¹. Hierbei wurde durch einen Zugang von anterior ein Teil des Stromas, die Descemet-Membran und

das Endothel ersetzt¹¹. Die Fixierung des Transplantats erfolgte mit Nähten¹¹. Diese Operationsmethode konnte sich jedoch nicht durchsetzen¹². Erst im Jahr 1998 konnten Melles et al. einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung der hinteren lamellären Keratoplastiken setzen, durch die Vorstellung einer Technik, mit der durch den Limbus Corneae ein Zugang in die Vorderkammer geschaffen werden konnte¹³. Hiermit wurde ein Zugang von posterior an die Descemet-Membran möglich, ohne die anterioren Teile der Hornhaut zu verletzen¹³. Außerdem wurde das Transplantat nicht mehr durch eine Naht, sondern mit Hilfe einer Luftblase fixiert¹³. Mark Terry entwickelte in den Folgejahren das für diese Operation notwendige Instrumentarium und nannte sie Descemet Lamellar Endothelial Keratoplasty (DLEK)¹⁴. Im Jahr 2004 nahmen Melles et al. den nächsten Meilenstein, indem sie eine Technik beschrieben, mit der selektiv die Descemet-Membran mit dem anhaftenden Endothel beim Empfänger entfernt werden konnte¹⁵. Diese Operationsmethode wurde später als Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK) bezeichnet. Die DSEK wurde 2006 durch Mark Gorovoy zur Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) weiterentwickelt, in dem er die Präparation der Spenderhornhaut durch ein spezielles technisches Gerät, ein Mikrokeratom, vorstellte¹⁶. Den letzten Schritt hin zur modernsten endothelialen Keratoplastik, der DMEK, nahmen Melles et al. im Jahr 2006 durch die Beschreibung einer Technik namens Descemetorrhexis¹⁷. Diese beschreibt eine Technik zur selektiven Entfernung der Descemet-Membran und des Endothels¹⁷. Somit konnten nun die Descemet-Membran und das Endothel selektiv sowohl beim Spender als auch beim Empfänger entfernt werden. Im Gegensatz zur DSAEK erfolgt die DMEK jedoch händisch ohne Zuhilfenahme eines Mikrokeratoms. In der Folgezeit wurden mehrere kleinere Modifikationen an der DMEK durchgeführt, von der sich bisher aber noch keine gegen die klassische DMEK durchsetzte^{18,19}. Eine Modifikation ist die Descemet Membrane Automated Endothelial Keratoplasty (DMAEK), bei der die Spenderhornhautpräparation durch ein Mikrokeratom erfolgt²⁰.

2.2.2 Verbreitung der Hornhauttransplantationen

Hornhauttransplantationen sind die in Deutschland am häufigsten durchgeführten Transplantationen. In Deutschland wurden im Jahr 2016 zum Beispiel 3 708 Transplantationen von Herz, Lunge, Niere, Leber, Pankreas und Darm vorgenommen²¹. Dem entgegen stehen mit 7 325 fast doppelt so viele Transplantationen von Hornhäuten im Jahr 2016¹⁸. Gain et al. berichten in einer weltweiten Umfrage von 173 637 Hornhauttransplantationen aus 93 Ländern²². Sie stellten fest, dass die pKPL im Median 90 % aller weltweit durchgeführten Hornhauttransplantationen ausmachte²². Endotheliale Keratoplastiken wurden jedoch vor allem in den entwickelten Ländern durchgeführt²². So berichteten nur 33 der 93 Länder überhaupt von lamellären Keratoplastiken²². Im Mittel machten lamelläre Keratoplastiken 30 % aller durchgeführten Hornhauttransplantationen aus²². Weiterhin ist die Anzahl der durchgeführten Hornhauttrans-

plantationen weltweit sehr ungleich verteilt²². So wurden in Amerika pro Einwohner im Jahr 2012 etwa dreimal so viele Hornhauttransplantationen durchgeführt wie in Deutschland²².

Betrachtet man die durchgeführten Hornhauttransplantationen in Amerika, so stiegen diese von 42 642 im Jahr 2010 auf 49 150 im Jahr 2019¹⁹. Besonders stark nahm die Anzahl der endothelialen Keratoplastiken in diesem Zeitraum zu¹⁹. So wurden im Jahr 2010 45 % der Hornhauttransplantationen als endotheliale Keratoplastiken durchgeführt und 52 % als pKPL¹⁹. Im Jahr 2019 wurden 62 % der Transplantationen als endotheliale Keratoplastiken durchgeführt und lediglich 35 % als pKPL¹⁹. Die anterioren Keratoplastiken blieben mit einem Anteil um 2 % relativ konstant¹⁹.

Zwischen den Jahren 2013 und 2019 fand ein besonders starker Umstieg von den Verfahren DSEK, DSAEK oder DLEK hin zu der DMEK oder DMAEK statt¹⁹. Während im Jahr 2013 lediglich 6 % der endothelialen Keratoplastiken als DMEK oder DMAEK durchgeführt worden sind, so wurden im Jahr 2019 57 % aller endothelialen Keratoplastiken als DMEK oder DMAEK durchgeführt¹⁹. Zusammenfassend zeigt sich in Amerika also ein Anstieg der durchgeführten Hornhauttransplantationen¹⁹. Außerdem werden die Hornhauttransplantationen zunehmend häufiger als endotheliale Keratoplastiken durchgeführt¹⁹. Unter den endothelialen Keratoplastiken zeigt sich ein deutlicher Trend zu der DMEK oder DSAEK¹⁹.

In Deutschland zeigte sich bereits ein deutlich früherer Trend hin zu endothelialen Keratoplastiken und insbesondere zur DMEK¹⁸. So wurde in Deutschland bereits im Jahr 2015 die DMEK häufiger als die pKPL durchgeführt¹⁸. Im Jahr 2012 wurde die DMEK erstmals häufiger als die DSAEK durchgeführt¹⁸. Im Jahr 2016 wurden lediglich 329 Operationen als DSAEK durchgeführt und 3 850 als DSAEK¹⁸.

2.2.3 Die Knappheit von Hornhauttransplantaten

Trotz der hohen Krankheitslast in der Bevölkerung besteht aufgrund des weltweiten Mangels an Hornhauttransplantaten eine lange Wartezeit für eine Hornhauttransplantation²². Gain et al. bekamen in ihrer Fragebogenerhebung zwischen den Jahren 2012 und 2013 von 134 Ländern, die 91 % der Weltbevölkerung abdecken, Daten bezüglich der Anzahl der Personen auf der Warteliste für eine Hornhauttransplantation²². Sie konnten feststellen, dass weltweit etwa 12,7 Millionen Menschen auf ein Hornhauttransplantat gewartet haben²². 50 Länder stellten Informationen bezüglich der Wartezeit zur Verfügung, die im Median 6,5 Monate betrug²². Flockerzi et al. berichteten über die Wartelistensituation in Deutschland während der Jahre 2008 bis 2016¹⁸. Während im Jahr 2008 2 281 Patienten auf eine Hornhaut warteten, fiel diese Zahl bis zum Jahr 2011 auf 1 892 Patienten, um dann sprunghaft im Jahr 2012 auf 2 744 Patienten anzusteigen¹⁸. Bis zum Jahr 2016 stieg die Zahl der Patienten auf der Warteliste weiter auf 3 575 Personen¹⁸.

Es gibt zahlreiche Bemühungen in der Forschung, um die Knappheit an Spenderhornhäuten zu reduzieren. Ein Ansatz ist die Nutzung einer Hornhaut zur erfolgreichen Therapie mehrerer Patienten, ein so genanntes Splitting^{23,24}. Eine häufig angewendete und gut erprobte Form ist die Nutzung des hinteren Teils der Hornhaut für eine DMEK und des vorderen Teils für eine DALK²⁴. Es gibt aber eine Vielzahl weiterer Variationen, so können zum Beispiel aus einer Hornhaut zwei Patienten mit einer pKPL versorgt werden²³.

2.3 Die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

2.3.1 Die Technik der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Im Rahmen einer DMEK kann die Descemet-Membran auf verschiedene Arten von dem Stroma getrennt werden²⁵. Grob lassen sich diese in die manuelle Dissektion, die pneumatische Dissektion und die Hydrodissektion unterteilen²⁵. Im Folgenden wird jeweils eine Operationsmethode aus diesen Kategorien exemplarisch dargestellt. Bei allen beschriebenen Präparationsformen wird die Spenderhornhaut zunächst mit der endothelialen Seite nach oben auf einen Keratoplastikhalter übertragen und ein Unterdruck zwischen der Hornhaut und dem Keratoplastikhalter angelegt.

Bei der manuellen Präparation, wie beschrieben durch Kruse et al.²⁶, wird zunächst die Spenderhornhaut mit einem Trepan, einer zylindrischen Klinge, oberflächlich markiert. Anschließend wird die Descemet-Membran mit einem flachen Skalpell außerhalb dieser Markierung durchtrennt²⁶. Mit einem abgerundeten Skalpell kann die Hornhaut nun bis kurz vor die durch das Trepan gesetzte Markierung unterminiert werden²⁶. Bei elf und zwei Uhr wird die entstandene Descemet-Kante nun mit Pinzetten gefasst und nach zentral gezogen, sodass nur ein kleines, zentral anhaftendes Areal verbleibt²⁶. Der Keratoplastikhalter wird um 45° gedreht und der Vorgang wiederholt, bis die Hornhaut in der gesamten Zirkumferenz gelöst ist²⁶. Abschließend wird das Präparat wieder an die Spenderhornhaut adaptiert, vollständig trepaniert und nun auch zentral gelöst²⁶. Eine ausführlichere Erklärung der manuellen Operationsmethode bei einer DMEK befindet sich im Kapitel 3.2.1..

Bei der pneumatischen Dissektion, wie beschrieben durch Narang und Agarwal, wird eine dünne Kanüle von der Peripherie bis in die mittlere Peripherie der Hornhaut unterhalb der Descemet-Membran eingebracht²⁷. Über diese wird Luft injiziert, bis eine etwa 8 mm breite Luftblase entsteht²⁷. Die Luftblase wird mit einem Skalpell am äußersten Rand punktiert und der dadurch entstandene Raum durch die Injektion von Typanblau angefärbt²⁷. Nun wird das Präparat durch eine spezielle Schere am äußersten Rand von der Spenderhornhaut getrennt²⁷.

Bei der Hydrodissektion, wie beschrieben durch Muraine et al.²⁸, wird zunächst ein etwa 3 mm langes Stück der Klinge des Trepans abgebrochen. Anschließend wird damit die Descemet-Membran der Spenderhornhaut über etwa 330° durchtrennt²⁸. Die künstliche Vorderkammer des Keratoplastikhalters, auf welche die Hornhaut zuvor aufgebracht wurde, wird geschlossen und mit Luft gefüllt²⁸. Dadurch wölbt sich die Hornhaut nach außen²⁸. Mit einer speziellen Pinzette wird nun im nicht trepanierten Bereich ein Tunnel unter die Descemet-Membran etabliert²⁸. Durch diesen Tunnel wird eine stumpfe Kanüle eingeführt, die mit Balanced Salt Solution (BSS) befüllt ist²⁸. Durch kontinuierliche Injektion der Balanced Salt Solution (BSS) in den Raum zwischen Stroma und Descemet-Membran wird die Descemet-Membran im Bereich der Spitze der Kanüle vom Stroma getrennt²⁸.

Die Hydrodissektion und die pneumatische Dissektion werden im Vergleich zur manuellen Dissektion in Amerika jedoch weniger oft durchgeführt²⁹. In einem Review kommen Birbal et al. zu dem Schluss, dass die manuelle Präparation der pneumatischen Dissektion und der Hydrodissektion in Bezug auf den Transplantatverlust bei der Präparation überlegen ist³⁰.

2.3.2 Die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty als Goldstandard der endothelialen Keratoplastiken

Die endothelialen Keratoplastiken sind der pKPL überlegen³¹. Unter den endothelialen Keratoplastiken erzielt eine DMEK das beste klinische Ergebnis^{29,32-36}.

Die American Academy of Ophthalmology stellte in einem Review die Überlegenheit der DSEK über die pKPL dar³¹. Sie kamen zu dem Schluss, dass nach einer DSEK postoperativ wahrscheinlich eine frühere Visuserholung auftritt, eine höhere refraktive Stabilität besteht und weniger postoperative Komplikationen in Bezug auf Blutung oder Naht auftreten³¹. Die beiden Operationsmethoden scheinen in Bezug auf den erzielten Visus, den Verlust an Endothelzellen und der langfristigen Klarheit des Transplantats aber vergleichbar zu sein³¹.

Viele Übersichtsarbeiten konnten eine Überlegenheit der DMEK über eine DSAEK oder DSEK aufzeigen^{29,32-36}. Postoperativ kann mit einer DMEK eine bessere Best Spectacle Corrected Visual Acuity (BSCVA) als bei einer DSAEK erzielt werden^{29,32,34-36}. Außerdem zeigt sich nach einer DMEK eine schnellere Visuserholung²⁹. Ebenfalls waren die Patienten nach einer DMEK zufriedener als nach einer DSAEK^{29,35,36}. Nach einer DMEK traten ebenfalls weniger Immunreaktionen auf²⁹. Nach einer DMEK war es jedoch häufiger nötig, das Präparat durch erneute Injektion von Luft in die Vorderkammer zu readaptieren, dem sogenannten Rebubbling^{29,32-36}. Unter anderen Gesichtspunkten waren die DMEK und DSAEK gleichwertig^{29,32-36}.

2.3.3 Gründe für die verzögerte Durchsetzung der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Obwohl die DMEK allen anderen Operationsmethoden in der Behandlung von endothelialen Erkrankungen überlegen ist, setzt sie sich insbesondere in Amerika nur langsam gegen die DSAEK durch¹⁹. Viele Länder berichteten in einer Fragebogenerhebung von Gain et al. sogar überhaupt nicht über die Durchführung einer DMEK²². Mark Terry verfasste einen Kommentar über die möglichen Gründe für dieses Problem³⁷. Er sieht die verzögerte Durchsetzung der DMEK darin begründet, dass sie technisch anspruchsvoller ist und länger dauert als andere Operationsmethoden³⁷. Weitere Gründe sieht er in dem Risiko eines Transplantatverlusts und den damit verbundenen finanziellen Verlusten sowie der Möglichkeit, die Operation deshalb beenden zu müssen³⁷. Außerdem bestehe nach einer DSAEK bereits eine hohe Patientenzufriedenheit³⁷.

Diese Ansicht wird gestützt durch eine Fragebogenerhebung von Zafar et al.³⁸. Darin befragten sie 72 Augenärzte, die an einem Kurs des Netherlands Institute for Innovative Ocular Surgery zum Erlernen der DMEK teilgenommen hatten³⁸. Sie beschäftigten sich dabei mit den Gründen, die für die Teilnehmer ein Hemmnis darstellten, eine DMEK durchzuführen³⁸. Außerdem wurden die Teilnehmer nach den Schritten befragt, die für sie bei einer DMEK am schwierigsten sind³⁸. Es nahmen 22 von 72 Befragten teil³⁸. 64 % gaben Bedenken in Bezug auf die falsche Injektion der Spenderhornhaut in das Auge des Empfängers als Hemmnis an, mit der nachfolgenden Notwendigkeit einer erneuten Transplantation³⁸. 50 % benannten Bedenken bezüglich der Präparation der Spenderhornhaut, 64 % bezüglich der möglichen Notwendigkeit eines Re-bubbings und 36 % bezüglich der hohen Kosten einer DMEK³⁸. 76 % der Befragten sahen die Spenderhornhautpräparation als einen der schwierigsten Schritte bei einer DMEK³⁸. 41 % empfanden die korrekte Spenderhornhautinjektion als schwierig, 72 % das Entfalten des Transplantats in der Vorderkammer des Empfängers und 52 % gaben Schwierigkeiten im Umgang mit Komplikationen an³⁸.

Ein weiterer Grund, der viele Operateure vor einer DMEK abschreckt, stellt die Lernkurve zu Beginn dar^{39,40}. Parekh et al. untersuchten retrospektiv über einen Zeitraum von drei Jahren die Transplantatverluste von vier Hornhautbanktechnikern³⁹. Alle vier betrachteten Hornhautbanktechniker konnten ihre Transplantatverlustrate über diesen Zeitraum senken³⁹. Die höchste Reduktion erreichte einer der Hornhautbanktechniker mit einer Senkung der Transplantatverlustrate von 8 % auf 2,5 %³⁹.

Um den Operateuren die Durchführung der Operation zu erleichtern, wird der komplikationsreiche Schritt der Spenderhornhautpräparation zum Beispiel in Amerika und Deutschland zum Teil durch Hornhautbanken übernommen^{19,41,42}.

2.4 Aktueller Forschungsstand

2.4.1 Einleitung

Die Trennung der nur etwa 7 μm dicken Descemet-Membran^{1,2} von der Spenderhornhaut stellt einen der technisch anspruchsvollsten Operationsschritte bei der DMEK dar³⁸. Außerdem besteht bei diesem Schritt das Risiko, dass die Descemet-Membran einreißt und das Transplantat deshalb für eine DMEK nicht mehr nutzbar ist^{29,30,43}. Das Risiko eines Einrisses des Transplantats bei diesem Schritt wird mitunter deutlich durch bestimmte Eigenschaften des Transplantats erhöht^{25,40,44–46}. Der derzeitige Forschungsstand über den Einfluss von bestimmten Vorerkrankungen des Spenders oder weiteren Faktoren auf die Descemet-Membran und das Risiko eines Einrisses bei der Präparation wird im Folgenden dargestellt.

2.4.2 Diabetes mellitus

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus beim Spender stellt den am besten erforschten und wohl auch stärksten Risikofaktor für präparationsbedingten Transplantatverlust im Rahmen einer DMEK dar^{25,40,44–46}. Liegt ein Diabetes mellitus beim Spender vor, so berichten Greiner et al. von einer etwa neunfach erhöhten Chance für einen Einriss des Transplantats bei der Präparation²⁵. Vianna et al. fanden in der Gruppe der Transplantatverluste etwa dreimal häufiger einen Diabetes mellitus bei den Spendern⁴⁰. Schwarz et al. untersuchten weiter, inwiefern die Präparation erschwert ist⁴⁴. Sie konnten feststellen, dass die maximale Kraft, die zum Trennen der Descemet-Membran vom Stroma benötigt wird, bei einem fortgeschrittenen Diabetes mellitus erhöht ist⁴⁴. Einen Einfluss auf die Weite der Rollung des Transplantats nach der Präparation scheint ein Diabetes mellitus nach Benett et al. aber nicht zu haben⁴⁵.

2.4.3 Spenderalter

Das Spenderalter wird von Chirurgen verdächtigt, die Präparation und die Entfaltung des Transplantats zu erschweren⁴⁵. Ein signifikanter Zusammenhang des Spenderalters mit präparationsbedingtem Transplantatverlust im Rahmen einer DMEK konnte bisher aber noch nicht nachgewiesen werden^{40,45,47–49}. So konnten jedoch auch im Bezug auf das Alter des Spenders Veränderungen bei der Präparation und Operation beobachtet werden^{45,47}. Gorovoy et al. konnten nachweisen, dass das Abziehen der Descemet-Membran vom Stroma bei Hornhäuten von Spendern, die unter 65 Jahre alt waren, etwa zwei Minuten länger dauerte als bei Hornhäuten von über 65 Jahren alten Spendern⁴⁷. Bennett et al. stellten fest, dass sich das Transplantat nach der Präparation bei jüngeren Patienten stärker rollt⁴⁵.

2.4.4 Weitere mögliche Risikofaktoren

Neben dem Spenderalter und dem Diabetes mellitus sind weitere mögliche Risikofaktoren weniger gut erforscht. Einzelne Studien konnten jedoch weitere Zusammenhänge aufzeigen. So konnten Bennett et al. nachweisen, dass das Risiko für Transplantatverlust steigt, wenn die Hornhaut des kontralateralen Auges desselben Spenders bereits verloren gegangen ist⁴⁵. Weiterhin zeigten sie, dass sich Transplantate mit niedrigerer Endothelzellichte nach der Präparation stärker rollen und das Risiko für Transplantatverlust mit längerer Präparationsdauer steigt⁴⁵. Pilger et al. konnten nachweisen, dass bei Hornhäuten, dessen Spender eine künstliche Linse trug, häufiger ein Transplantatverlust auftrat⁵⁰. Lapp et al. konnten diesen Nachweis bei Spendern mit künstlicher Linse jedoch nicht erbringen⁵¹. Vianna et al. konnten Übergewicht, Dyslipidämie sowie die arterielle Hypertonie als Risikofaktoren identifizieren⁴⁰.

Es wurden ebenfalls weitere Risikofaktoren untersucht, bei denen jedoch kein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Mehrere Studien untersuchten einen möglichen Zusammenhang mit der Kulturzeit, ohne einen Zusammenhang nachweisen zu können^{40,47,48}. Ebenfalls konnte kein Nachweis für einen Einfluss der Postmortemzeit der Entnahme des Transplantates erbracht werden⁴⁷⁻⁴⁹. Auch die Endothelzellichte der Hornhaut wurde in mehreren Studien untersucht, es konnte jedoch kein Zusammenhang nachgewiesen werden^{40,48,49}. Für das Spendergeschlecht konnte ebenfalls kein Nachweis erbracht werden⁴⁷. Vianna et al. untersuchten unter anderem einen möglichen Einfluss eines Nikotinabusus, einer Krebsanamnese, einer intraokularen Operation, einer Operation an der Augenoberfläche oder von bestimmten ophthalmologischen Vorerkrankungen auf das Risiko für Transplantatverlust⁴⁰. Es konnte aber für keinen dieser Faktoren ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden⁴⁰.

2.4.5 Morphologische Besonderheiten in Hornhäuten mit präparationsbedingtem Einriss

Schlötzer-Schrehardt et al. untersuchten Hornhäute, bei denen es zu einem Einriss bei der Präparation im Rahmen einer DMEK kam elektronenmikroskopisch und immunhistochemisch⁴⁸. Sie konnten nachweisen, dass sich bei Hornhäuten mit Einriss vermehrt Keratoepithilin, Fibronektin und Vitronektin als zentrale Komponenten der Descemet-Membran fanden⁴⁸. Immunhistochemisch konnten vermehrt adhäsive Glykoproteine wie Keratoepithilin, Fibronektin, Vitronektin und Amyloid P auf der stromalen Seite der Descemet-Membran im Vergleich zu Hornhäuten ohne Einriss nachgewiesen werden⁴⁸. Diese waren besonders konzentriert in der Interfacialen Matrix der Descemet-Membran⁴⁸. Ebenfalls konnten sie nachweisen, dass nicht nur vertikale, sondern auch horizontale Einrisse auftraten⁴⁸.

2.4.6 Vorhersagemodelle für Transplantatverlust bei der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Eine effektive Möglichkeit zur Bekämpfung der Transplantatknappheit könnte die Reduktion der Transplantatverlustrate sein. Es erscheint reizvoll Vorhersagemodelle zu entwerfen, um besonders gefährdete Hornhauttransplantate identifizieren zu können. Zwei Forschungsgruppen unternahmen bereits einen Versuch, mit dem bisherigen Forschungsstand solche Modelle zu entwickeln. Vianna et al. prüften ein Modell, dass die signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse ihrer Studie betrachtete⁴⁰. Nur durch die Betrachtung der Variablen Diabetes mellitus und Übergewicht und Dyslipidämie und Übergewicht oder Dyslipidämie konnte eine Sensitivität von 65 % und eine Spezifität von 84 % erreicht werden⁴⁰. Damit hätte die Transplantatverlustrate in der Studie um die Hälfte reduziert werden können⁴⁰. Einen weiteren Versuch unternahmen Williams et al., die eine Risikoklassifikation erstellten⁴⁶. Diese versucht eine Aussage darüber zu treffen, welche Hornhäute von Spendern mit Diabetes mellitus dennoch sicher präpariert werden können⁴⁶. Hierbei wurden die Hornhäute durch die Vergabe von Punkten für Vorerkrankungen in fünf Kategorien eingeteilt⁴⁶. Es wurden unter anderem eine Adipositas, eine arterielle Hypertonie, die Dauer und Insulindependenz eines Diabetes mellitus sowie Endorganschäden als Folge eines Diabetes mellitus berücksichtigt⁴⁶. Die Risikoklassifikation zeigte sich jedoch nur geeignet zur Klassifizierung des Transplantatverlustrisikos bei einem Vergleich der Gruppen eins bis drei und vier bis fünf⁴⁶.

2.4.7 Erfolgreiche Nutzung des Transplantats trotz Einriss der Spenderhornhaut

Mehrere Studien berichten, dass Transplantate mit Einrissen genutzt werden können, ohne dass dafür Einschränkungen für den Patienten entstehen müssen^{49,52,53}. Heindl et al. berichten von der erfolgreichen Transplantation zweier Hornhäute, die in zwei Hälften zerrissen sind, sowie vier weiteren Transplantaten, bei denen ein kompletter horizontaler Einriss auftrat⁴⁹. Bei den Patienten konnten keine Nachteile in Bezug auf die BSCVA, den Endothelzellverlust sowie der nötigen Reubblingrate festgestellt werden⁴⁹. Panthier et al. konnten bei zehn Spenderhornhäuten mit Einriss nach zehn Monaten ebenfalls keinen Unterschied feststellen bezüglich der BSCVA, der Central Corneal Thickness und der Endothelzelldichte⁵².

2.5 Herleitung der Forschungsfrage

Die DMEK ist der Goldstandard bei der Behandlung von endothelialen Erkrankungen^{29,32-36}. Weltweit sind Spenderhornhäute jedoch knapp und die Wartezeiten auf eine Horn-

hauttransplantation lang^{18,22}. Einer der Hauptgründe für die Verzögerung der breiten Annahme der DMEK ist die technisch anspruchsvolle Präparation der Spenderhornhaut mit dem Risiko des Einrisses während der Präparation^{37,38}. Vorerkrankungen des Spenders sind hierbei einer der vermeidbaren Risikofaktoren^{43,54}. Jedoch sind die Erkrankungen die einen Risikofaktor darstellen könnten, noch größtenteils unerforscht oder die Studien sind durch eine geringe Fallzahl geprägt^{43,54}. Es ergeben sich aber erste Hinweise darauf, dass die Entwicklung von Vorhersagemodellen anhand von Spenderfaktoren die Transplantatverlustrate stark senken könnte^{40,46}.

Das Ziel dieser Studie ist weitere Eigenschaften zu identifizieren, die ein Risikofaktor für Transplantatverlust bei der Präparation im Rahmen einer DMEK sind. Außerdem wird versucht, ein Vorhersagemodell zu erstellen, um weiter zu erforschen ob hierdurch die Transplantatverlustrate bei Hornhauttransplantationen relevant gesenkt werden könnte.

Hierzu sollen im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie in Deutschlands zweitgrößtem Zentrum für Hornhauttransplantationen¹⁸ folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welchen Anteil haben die Transplantatverluste bei der Präparation im Rahmen einer DMEK an allen Transplantatverlusten?
2. Welche Eigenschaften der Spenderhornhaut erhöhen das Risiko für einen Einriss während der Spenderhornhautpräparation bei einer DMEK?
3. Kann durch die Entwicklung eines prädiktiven Modells die Transplantatverlustrate klinisch relevant reduziert werden?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Studientyp und Überblick

Diese Studie wurde als retrospektive Fall-Kontroll-Studie an der Hornhautbank der Uniklinik Köln durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum reicht vom 01. Januar 2012 bis zum 30. Juli 2021. Alle Patientendaten wurden im Querschnitt erhoben. Die Datenerhebung erfolgte zwischen dem Januar 2019 und dem Februar 2022. In der Abbildung 3.1 sind die Arbeitsschritte der Datenerhebung abgebildet und werden im Folgenden zur Schaffung eines Überblicks einführend erläutert und in diesem Kapitel ausführlich behandelt. Zunächst wurden aus der Studienpopulation die Patienten gesammelt, bei denen es zu einem Verlust oder Tausch des Transplantats kam. Die Gründe für den Transplantattausch wurden evaluiert und die Hornhäute identifiziert, bei denen ein Tausch stattfand, um einen Verlust zu verhindern. Diese wurden als drohende Verluste definiert. Auf alle Verluste und drohenden Verluste wurden anschließend die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien angewandt.

3.1.2 Ethikstatement

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln akzeptiert (Antragsnummer 14-373) und wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki von 1975 durchgeführt.

3.1.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst alle Transplantationen einer menschlichen Hornhaut, die zwischen dem 1. Januar 2012 und dem 30. Juli 2021 an der Uniklinik Köln durchgeführt wurden.

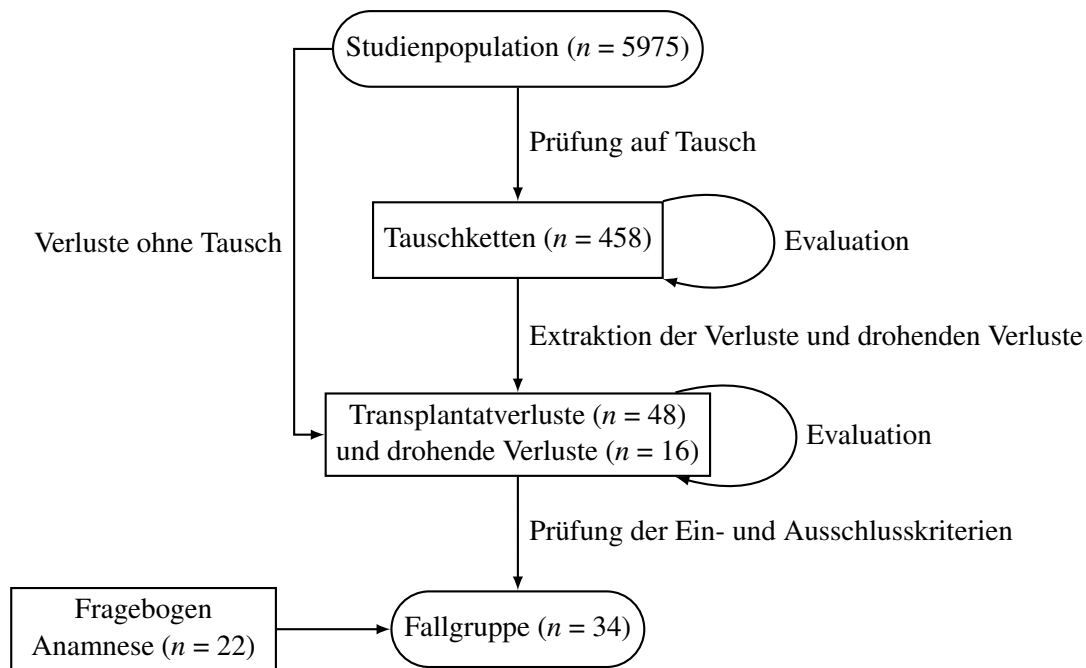


Abbildung 3.1: Arbeitsschritte der Datenerhebung

3.1.4 Verwendetes Material

Die durchgeführten Hornhauttransplantationen sind in Aktenordnern in der Hornhautbank der Uniklinik Köln dokumentiert. Hier liegen für jeden Patienten der Transplantationsbegleitschein sowie der Antrag auf die Aufnahme in die Warteliste zur Hornhauttransplantation vor. Falls die Hornhaut aus einer anderen Hornhautbank geliefert wurde, ist ebenfalls ein Transplantatbegleitschein vorhanden.

Der Transplantationsbegleitschein untergliedert sich in die wichtigsten Eckdaten zum Empfänger, zur Operation sowie zum Spender. Die Transplantatbegleitscheine sind je nach ausstellender Hornhautbank unterschiedlich gestaltet, enthalten jedoch immer die wichtigsten Informationen zur Spenderhornhaut, Angaben zur Kulturführung sowie den geplanten Empfänger. In einzelnen neueren Transplantationsbegleitscheinen war bereits eine Spenderanamnese enthalten.

Weiterhin wurden die Explantationsordner der Hornhautbank der Uniklinik Köln genutzt, die alle wichtigen Informationen zur Explantation und zum Spender enthielten. Zur Erhebung der Spenderanamnese wurde auf die Explantationsordner, ein bei Multiorgantransplantation vorliegendes Protokoll der Deutschen Stiftung für Organtransplantation sowie auf die Arztbriefe im Klinikinformationssystem ORBIS zurückgegriffen. Die Prüfung auf das Vorliegen eines Splits und die Auswertung der Gesamtzahl der Transplantationen konnte mit Hilfe einer in der Hornhautbank einseharen und kontinuierlich geführten Liste mit Informationen zu allen durchgeführten Hornhauttransplantationen erfolgen. Bei Hornhäuten, die nicht aus der Hornhautbank

der Uniklinik Köln stammten, war häufig keine Spenderanamnese zugänglich. Um diese dennoch erheben zu können, wurde ein Fragebogen entworfen, der an die Ursprungshornhautbank versandt wurde. Dieser befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

3.1.5 Erhebung der Tauschketten und Evaluierung des Tauschgrunds

Eine Tauschkette ist im Folgenden definiert als alle zusammenhängenden Tausche. Zur Erhebung der Tauschketten erfolgte eine händische Durchsicht der Transplantationsbegleitscheine und der Transplantatbegleitscheine (Patienten, $n = 5\,975$). Hierbei konnte ein Tausch eines Transplantats aus der Hornhautbank der Uniklinik Köln festgestellt werden, wenn der Name des Empfängers auf dem Transplantationsbegleitschein korrigiert wurde. Ein Tausch von anderen Hornhautbanken konnte durch den korrigierten Empfängername im Transplantatbegleitschein erkannt werden.

Wurde ein Tausch aufgefunden, so wurde der pseudonymisierte Vorname und Nachname und das Geburtsdatum beider Patienten notiert. Vom Patienten, der die vorliegende Hornhaut erhielt, wurde ebenfalls die Hornhautbanknummer, das Datum der Operation und die Art der Hornhauttransplantation erhoben. Anschließend wurden beide Patienten im Klinikinformationssystem ORBIS auf eine Begründung des Tauschs hin durchgesehen sowie das Operationsdatum des Tauschpartners notiert. Anhand dieses Operationsdatums wurde die Akte des Patienten aufgesucht und der Vorgang so lange wiederholt, bis sich keine Notiz über einen Tausch mehr fand. Nach Abschluss der Tauschkette wurden alle im Tausch enthaltenen Hornhäute auf das Vorliegen eines Splits hin untersucht. Dies erfolgte anhand einer in der Hornhautbank einsehbaren Liste. Anschließend wurde die Hornhautanzahl mit der Anzahl der Empfänger verglichen und abschließend der ursächliche Grund für den Tausch notiert.

3.1.6 Erhebung der Transplantatverluste und drohenden Verluste

Als Transplantatverlust wurde jede Hornhaut definiert, die verworfen werden musste. Als drohender Verlust wurde jede Hornhaut gewertet, bei der eine Komplikation bei der Operation auftrat, aufgrund dessen sie einer anderen Operationsmethode zugeführt werden musste. Die Transplantatverluste konnten einerseits durch eine Notiz auf dem Transplantationsbegleitschein oder dem Transplantatbegleitschein in dafür eigens vorgesehenen Feldern identifiziert werden. Andererseits fielen diese zusätzlich bei der Prüfung der Tausche auf und waren entweder deutlich markiert oder wurden zusätzlich in einem gesonderten Transplantatverlustordner aufbewahrt. Drohende Verluste fielen im Rahmen der Evaluierung der Tauschgründe auf. Die Verluste und drohenden Verluste wurden anschließend im Klinikinformationssystem ORBIS, auf den Transplantatbegleitscheinen und auf den Transplantationsbegleitscheinen auf Notizen hin untersucht,

die einen Transplantatverlust oder einen drohenden Transplantatverlust begründen. Das wörtliche Zitat der Begründung wurde notiert sowie die Hornhautbanknummer, der pseudonymisierte Name und Vorname, das Operationsdatum und die Operationsmethode. Für die drohenden Verluste wurde außerdem die ursprünglich durchgeführte Operationsart notiert.

3.1.7 Erhebung der Fallgruppe und der Kontrollgruppe

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die Fallgruppe gab es keine Ausschlusskriterien. Die Einschlusskriterien waren wie folgt:

1. Die Hornhaut wurde im Rahmen einer Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty an der Uniklinik Köln präpariert
2. Die Präparation erfolgte zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 30. Juli 2021
3. Bei der Präparation kam es zu einem Einriss der Descemet-Membran, aufgrund dessen
 - 3.1 das Transplantat verworfen werden musste oder
 - 3.2 das Transplantat einer anderen Operationsmethode zugeführt werden musste

Die Einschlusskriterien der Kontrollgruppe waren:

1. Die Hornhaut wurde im Rahmen einer Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty an der Uniklinik Köln präpariert
2. Die Präparation erfolgte zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 30. Juli 2021
3. Die Hornhaut stammte aus der Hornhautbank der Uniklinik Köln

Das Ausschlusskriterium der Kontrollgruppe war:

1. Ein Einriss bei der Präparation im Rahmen einer Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty führte dazu, dass
 - 1.1 die Hornhaut verworfen werden musste
 - 1.2 die Hornhaut einer anderen Operationsmethode zugeführt werden musste

Variablen

Von der Fallgruppe und Kontrollgruppe wurden folgende Variablen erhoben:

- Allgemeine Patientendaten:
 - Transplantatidentifikationsnummer, Operationsdatum, Art der ursprünglichen Operation, durchgeführte Operation, Operateur, Hornhautbank von der das Transplantat stammt, Geschlecht des Spenders, Alter des Spenders
- Anamnese des Hornhautspenders
 - Krebsanamnese, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Insulinpflichtigkeit des Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Übergewicht, Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus, Package Years (P.Y.), Alkoholabusus
- Daten zum Hornhauttransplantat
 - Linsenstatus, Zeit von Tod bis Entnahme, Tage Lagerung bis Entquellung, Kulturzeit insgesamt, letzte Messung der Endothelzelldicke, Haltbarkeit präoperativ

Wenn eine Anamnese vorhanden war, wurde davon ausgegangen, dass nicht genannte Vorerkrankungen nicht bestanden. Als Quelle für die Anamnese wurde der letzte Arztbrief vor dem Tod gewählt.

Fragebogenerhebung der Anamnesedaten

Die Hornhäute der Fallgruppe stammen aus sechs verschiedenen Hornhautbanken. Da die Anamnesen der Hornhautspender mit den vorhandenen Materialien nur bei Spendern aus der Uniklinik Köln und vereinzelt anderen zugänglich waren, wurden diese fehlenden Anamnesen bei vier der Hornhautbanken durch einen Fragebogen angefragt. Der Fragebogen befindet sich im Anhang. In dem Fragebogen wurden das Vorliegen einer Krebserkrankung, einer Niereninsuffizienz, eines Diabetes mellitus, eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie, einer Dyslipidämie, einer Übergewichtigkeit, eines Alkoholabusus oder Nikotinabusus, der Linsenstatus des Spenderauges sowie der Body-Mass-Index und die Package Years abgefragt. Die nominalskalierten Daten wurden durch die Kategorien ja, nein und unbekannt abgefragt. Waren nur einzelne Angaben unbekannt, so wurde diese als ein Nein gewertet. Zum Eintragen des Body-Mass-Index sowie der Package Years wurde ein Feld freigelassen.

3.2 Präparationsmethode und Kulturmedien

3.2.1 Präparationsmethode an der Uniklinik Köln

Im Folgenden wird die Präparationsmethode der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty an der Uniklinik Köln beschrieben. Diese erfolgt wie beschrieben von Matthei et al.⁵⁵ sowie Kruse et al.²⁶. Zum Beginn der Präparation der Spenderhornhaut wird diese mit der anterioren Seite nach unten auf einen Keratoplastikhalter übertragen (Hanna trephination system; Moria SA, Antony, France) und anschließend ein Vakuum zwischen Hornhaut und Keratoplastikhalter angelegt^{26,55}. Nun kann die Hornhaut mit einem Trepan mit einem Durchmesser von durchschnittlich 8 mm oberflächlich markiert werden, ohne dabei die Descemet-Membran zu durchtrennen^{26,55}. Durch die Anspülung mit Trypanblau (Vision blue; DORC, Zuidland, The Netherlands) können die verletzten Endothelzellen selektiv angefärbt werden und so die Markierung sichtbar gemacht werden^{26,55}. Nun wird etwa 1,5 mm außerhalb dieser Markierung die Descemet-Membran zirkulär mit einem flachen Skalpell durchtrennt und erneut angefärbt^{26,55}. Jetzt wird mit einem runden Skalpell die Kante der Descemet-Membran vorsichtig unterminiert und etwaige Einrisse ausgerundet^{26,55}. Anschließend wird der eben geschaffene schmale Rand an 11 Uhr und 2 Uhr mit Hilfe zweier Pinzetten bis fast in die Mitte gezogen, sodass lediglich ein kleines zentrales anhaftendes Descemet-Areal verbleibt^{26,55}. Der Keratoplastikhalter wird nun um 45° gedreht und der Vorgang für die Quadranten wiederholt²⁶. Dann wird der Komplex aus Endothel und Descemet-Membran wieder repositioniert, dabei ist es wichtig, verbleibende Flüssigkeit zwischen Stroma und Descemet-Membran zu entfernen^{26,55}. Anschließend wird das Präparat vollständig von der Endothelseite aus trepaniert^{26,55}. Der außerhalb des trepanierten Bereichs liegende Rand wird entfernt^{26,55}. Anschließend werden mit Hilfe eines kleinen Trepans drei Markierungen am Rand des Präparats zur späteren Orientierung im Spenderauge angefertigt^{26,55}. Schließlich wird das Präparat vollständig vom Stroma gelöst, woraufhin es sich selbstständig mit der Endothelseite nach außen zusammenrollt^{26,55}.

3.2.2 Kulturmedien

In dieser Arbeit bezieht sich die Bezeichnung Kaltkultur auf die Lagerung in Optisol-GS (Bausch & Lomb, Irvine, CA) bei 4° C. Die Lagerung in Warmkultur bezieht sich auf das Dulbecco's modified Eagle's Medium mit Streptomycin und Penicillin (Biochrom, Berlin, Germany) und fetales Kälberserum (Linaris, Bettingen am Main, Germany) bei 34°C.

3.3 Statistische Analyse

3.3.1 Allgemeines und deskriptive Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 28 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die deskriptiven Daten wurden durch ihre absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Zur vereinfachten Darstellung wurden die vielfältigen Gründe für den Tausch von Transplantaten in aussagekräftigen Gruppen zusammengefasst. Die Gründe für den Transplantatverlust wurden möglichst genau anhand ihres wörtlichen Zitats gruppiert, um wenig Informationsverlust zu generieren.

3.3.2 Univariate Analyse

In der univariaten statistischen Analyse wurden zwei nominalskalierte unabhängige Gruppen durch den exakten Test nach Fischer ausgewertet und mit relativer und absoluter Häufigkeit und dem Signifikanzwert berichtet. Als Zusammenhangsmaß wurde das Odds Ratio mit seinem 95 % Konfidenzintervall berichtet. Der exakte Test wurde gewählt aufgrund der Verwendung von 2x2 Kontingenztafeln, einer niedrigen absoluten Fallzahl sowie niedrigen erwarteten Zellhäufigkeiten.

Zum Vergleich zweier unabhängiger metrisch skalierten Werte wurde zunächst die Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test überprüft. Da alle metrischen Daten nicht normalverteilt waren, erfolgte die statistische Analyse durch den Mann-Whitney-U-Test. Hierbei wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests anhand der standardisierten Variablen geprüft, ob die Verteilungen der beiden Gruppen gleich sind. Sind diese gleich, so vergleicht die Teststatistik den Median⁵⁶. Sind diese ungleich, so vergleicht die Teststatistik Lage und Form der Verteilung⁵⁶. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden die Ergebnisse mit dem Median als Lagemaß und dem Interquartilsabstand als Streuungsmaß berichtet. Als Zusammenhangsmaß wurde der Pearson Korrelationskoeffizient r gewählt. Die Teststatistiken wurden zweiseitig berichtet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Aufgrund der Alpha-Fehler Kumulierung beim multiplen Testen wurde ein korrigiertes globales Signifikanzniveau mit der Bonferroni-Methode bestimmt.

3.3.3 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse erfolgte durch eine binär logistische Regression mit der Maximum-Likelihood-Methode. In der Modellbildung wurden alle Ergebnisse mit einer Signifikanz von

$p < 0,20$ einbezogen. Diese Variablen wurden anschließend rational nach klinischer Wichtigkeit und der Einführung etwaiger Bias begutachtet und eventuell ausgeschlossen. Die Voraussetzungen des Modells wurden überprüft. So wurden die Variablen des Ursprungsmodells auf Linearität durch das Box-Tidwell-Verfahren geprüft. Multikollinearität wurde mit Hilfe der Korrelationsmatrix überprüft. Die Fälle pro Variable wurden berichtet. Ausreißer mit einem standardisierten Residuum von über 3 Standardabweichungen wurden nach rationaler Überprüfung ausgeschlossen. Zur Bildung des finalen Modells wurde die schrittweise Rückwärtselimination durch die Likelihood-Ratio gewählt. Die Signifikanz des Modells wurde mit dem Omnibus-Test analysiert. Die Signifikanz der Prädiktoren mit der Wald-Statistik. Zum Bericht der Modellgüte wurden das Cox & Snell und das Nagelkerkes R^2 , sowie der Hosmer-Lemeshow-Test verwendet. Die Klassifikationsgüte wurde durch eine Receiver Operating Characteristic visualisiert und mit der Area Under The Curve berichtet. Zur Visualisierung des Beitrags der Prädiktorvariablen zur Klassifikationsgüte wurde das finale Modell schrittweise nach der Signifikanz der Variablen im binär logistischen Regressionsmodell ausgewertet und in der Receiver Operating Characteristic präsentiert. Der optimale Schwellenwert wurde durch den Youden-Index bestimmt⁵⁷. Bei Bericht und Durchführung der logistischen Regression wurde versucht, die durch Bagley et al. aufgestellten Richtlinien einzuhalten⁵⁸.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptiver Teil

4.1.1 Tauschketten

Vom Januar 2012 bis zum Juli 2021 konnten 458 Tauschketten festgestellt werden. Eine Tauschkette enthielt im Mittel 2,4 (Minimum 2, Maximum 6) und insgesamt 1 081 Patienten. In 310 (67,69 %) Fällen konnte der Grund ermittelt werden, der den Tausch ausgelöst hatte. Diese sind in der Tabelle 4.1 geordnet nach der organisatorischen Konsequenz dargestellt. In über zwei Dritteln (78 %) aller Tausche wurde ein Transplantat frei und konnte für einen anderen Patienten vergeben werden.

Tabelle 4.1: Gründe für Transplantattausch

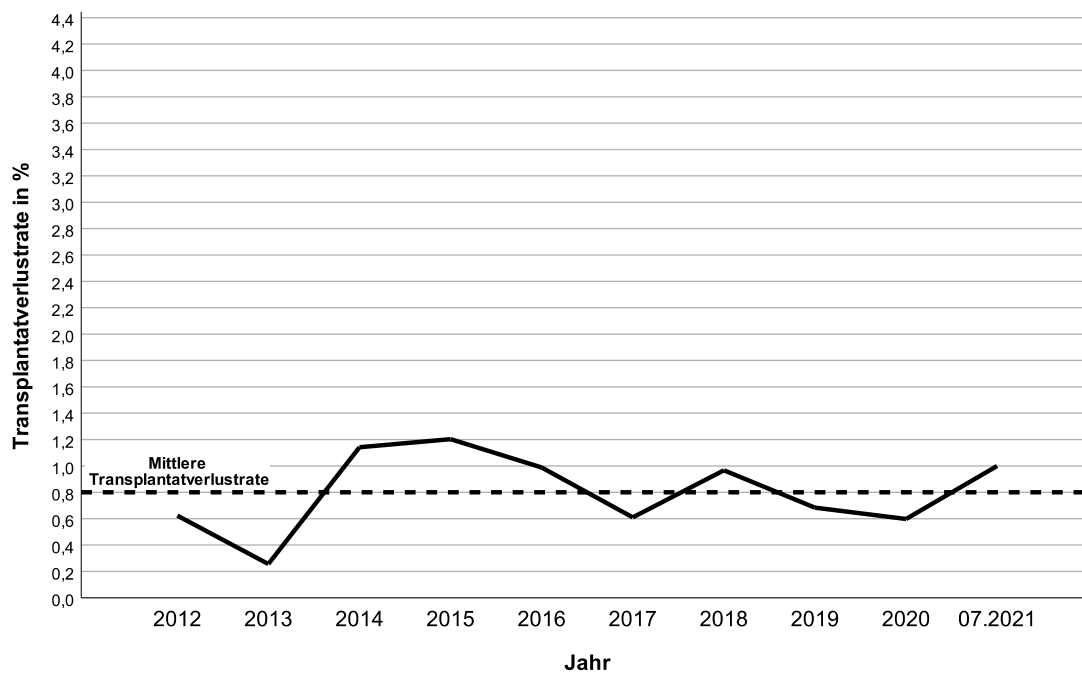
Tauschgründe nach organisatorischer Konsequenz		
Wird frei 243 (78 %)	Keine 13 (4 %)	Fehlt 54 (17 %)
Split 105	Drohender Verlust 13	Verlust 38
Absage durch das Krankenhaus 74	Notfall 16	
Absage durch den Patienten 41		
Kölner Transplantat verwendet 23		

Anmerkung. Die Prozentangaben beziehen sich auf die bekannten Tauschgründe

4.1.2 Transplantatverlust

Es konnten zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 30. Juni 2021 48 Transplantatverluste beobachtet werden. Abbildung 4.1 stellt dar, wie sich die Transplantatverluste über die Zeit verteilen. Durchschnittlich sind 5,7 Hornhäute pro Jahr verloren gegangen. Die Gesamtzahl der Hornhauttransplantationen pro Jahr stieg jedoch von 323 im Jahr 2012 auf 837 im Jahr 2020. Deshalb bietet sich die Betrachtung der Transplantatverlustrate an, also das Verhältnis von Transplantatverlusten zu Transplantationen pro Jahr. Hierbei zeigt sich, dass im Mittel 0,8 %

($SD \pm 0,3 \%$) aller Hornhäute nicht transplantiert werden konnten. Über die Zeit betrachtet blieb die Transplantatverlustrate zwischen $0,6 \%$ und $1,2 \%$ pro Jahr bis auf einen Ausreißer von $0,3 \%$ im Jahr 2013.



Anmerkung. Die Transplantatverlustrate bezeichnet das Verhältnis von Transplantatverlusten zu Transplantation pro Jahr

Abbildung 4.1: Die Transplantatverlustrate aller Hornhauttransplantationen

Die einzelnen Ursachen der Transplantatverluste können der Tabelle 4.2 entnommen werden. In der Abbildung 4.2 sind die Ursachen für Transplantatverlust ihrer Häufigkeit nach dargestellt. Dabei sind sie in chronologischer Reihenfolge nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens während der Operation geordnet.

Aus der Tabelle 4.2 geht hervor, dass 83% der Transplantatverluste im Operationssaal aufgetreten sind. 17% der Transplantatverluste traten nicht im Operationssaal auf. Die Transplantatverluste sind weiter aufgeteilt nach Ihrem Zeitpunkt vor, bei oder nach der Spenderhornhautpräparation. Daraus wird deutlich, dass 65% der Transplantatverluste im Operationssaal während der Präparation der Spenderhornhaut aufgetreten sind. Hingegen traten 15% vor und 25% nach der Spenderhornhautpräparation auf. Im Folgenden werden die Transplantatverluste im Operationssaal nach ihrer Operationsmethode betrachtet. Es zeigt sich, dass 80% aller Transplantatverluste im Operationssaal bei einer DMEK aufgetreten sind. $12,5 \%$ der Transplantatverluste im Operationssaal traten bei einer DSAEK auf. Die Restlichen $7,5 \%$ verteilen sich zu gleichen Teilen auf die pKPL, die DALK und die Boston-Keratoprothese. Die Transplantatverluste entfallen also zu 83% auf die Zeit im Operationssaal. Im Operationssaal entfallen wiederum 80% der Verluste auf eine DMEK. Betrachtet man nun die Gründe für die Verluste bei einer DMEK,

so zeigt sich, dass 72 % auf einen Einriss des Transplantats bei der Spenderhornhautpräparation zurückzuführen sind. Dies macht 48 % aller Transplantatverluste aus. Der Einriss bei der Präparation der Spenderhornhaut im Rahmen einer DMEK ist mit 48 % also die häufigste Ursache für Transplantatverlust.

Tabelle 4.2: Gründe für Transplantatverlust

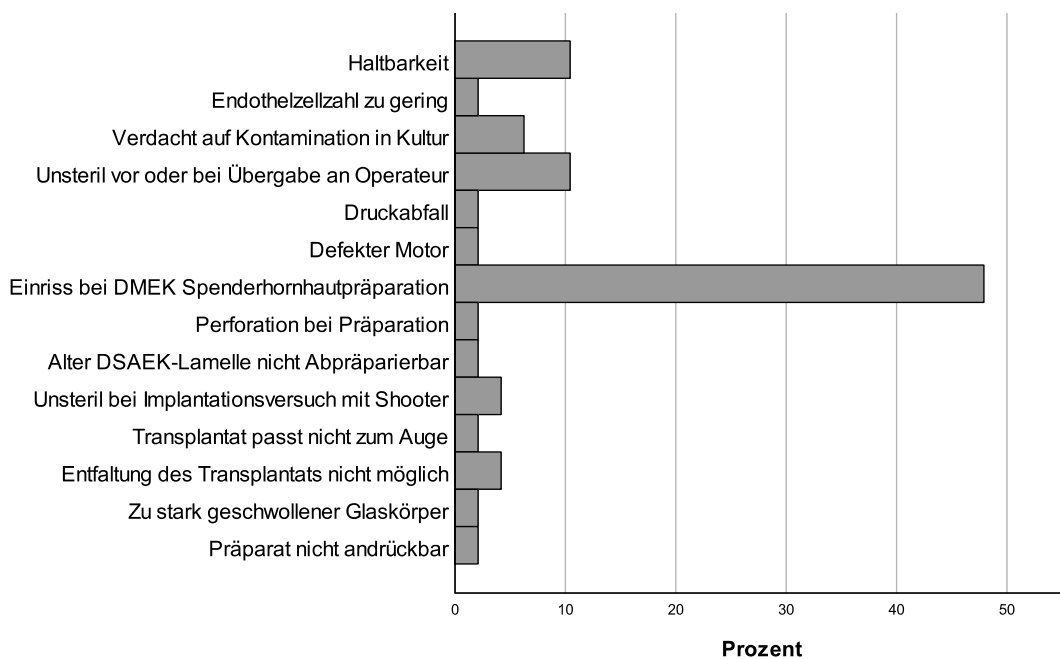
Transplantatverluste 48 (100 %)		
Im Operationssaal 40 (83 %)		
<u>Vor der Präparation 6 (15 %)</u>		
DMEK	Endothelzelldichte zu gering	1
		an den Operateur 3
pKPL	Unsteril vor oder bei Übergabe	5
		an den Operateur 1
DALK		an den Operateur 1
<u>Bei der Präparation 26 (65 %)</u>		
DMEK		Fragilität 9
		kein weiterer Grund 9
	Einriss	23
		Adhäsionen 4
		zentrale Hornhautnarbe 1
DSAEK	Druckabfall	1
	Defekter Motor	1
	Perforation bei Präparation	1
<u>Nach der Präparation 8 (25 %)</u>		
DMEK	Unsteril bei Implantationsversuch mit Shooter	2
	Zu stark geschwollener Glaskörper	1
	Entfaltung des Transplantats nicht möglich	2
DSAEK	Präparat nicht andrückbar	1
	Alte DSAEK-Lamelle nicht Abpräparierbar	1
Boston-Kerathoprothese	Transplantat passt nicht zum Auge	1
Nicht im Operationssaal 8 (17 %)		
	Verdacht auf Kontamination in Kultur	3
	Haltbarkeit	5

Anmerkung. Die Prozentangaben beziehen sich auf ihre Unterkategorie, der Begriff Präparation auf die Präparation der Spenderhornhaut

1. Im Operationssaal / Nicht im Operationssaal

2. Im Operationssaal (Vor der Präparation / Bei der Präparation / Nach der Präparation)

In Abbildung 4.2 lassen sich die häufigsten Ursachen für Transplantatverlust erkennen. Der häufigste Grund für Transplantatverlust war der Einriss bei der Spenderhornhautpräparation bei einer DMEK (48 %). Der zweithäufigste und dritthäufigste Grund waren das Überschreiten der Haltbarkeit und das Unsteril werden des Transplantats vor oder bei der Übergabe an den Operateur (10 %). Den vierthäufigsten Grund stellte der Verdacht auf eine Kontamination des Transplantats in der Kultur dar (6 %). Jeweils zweimal war der Transplantatverlust durch ein Unsteril werden bei der Injektion in das Empfängerauge mit dem Linsenshooter bedingt sowie durch eine unmögliche Entfaltung des gerollten Transplantats im Empfängerauge (4 %). Die weiteren Gründe waren Einzelfälle.



Anmerkung. Die Gründe sind nach dem Zeitpunkt des Auftretens während der Operation sortiert

Abbildung 4.2: Histogramm der Gründe für den Verlust von Transplantaten

4.1.3 Drohender Transplantatverlust

Bei 16 Operationen konnte ein drohender Transplantatverlust durch den Tausch oder den Umstieg auf eine andere Operationsmethode verhindert werden. In Abbildung 4.3 sind die Lösungen für drohenden Transplantatverlust zu finden. Ein Tausch oder ein Umstieg trat lediglich von einer DMEK auf eine andere Operationsmethode auf. In 14 drohenden Verlusten war die Spenderhornhaut nicht für eine DMEK geeignet, in zwei weiteren Fällen lagen intraoperative Komplikationen zugrunde. Ein Tausch erfolgte in 13 Fällen (81 %). In zehn Fällen erfolgte ein Tausch zu einer pKPL, in zwei zu einer DALK und in einem Fall auf eine DSAEK. Ein Umstieg erfolgte in 3 Fällen (18 %) zu einer DSAEK.

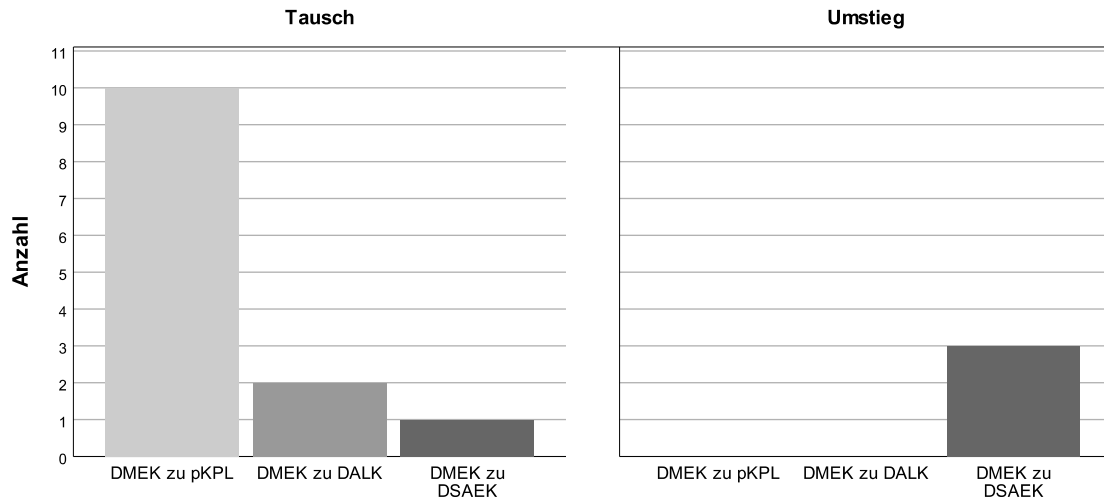


Abbildung 4.3: Umgang mit drohendem Verlust

4.1.4 Fallgruppe und Kontrollgruppe

In Tabelle 4.3 sind wichtige Merkmale der Fallgruppe und der Kontrollgruppe aufgeführt.

Tabelle 4.3: Wichtige Merkmale der Fallgruppe und Kontrollgruppe

Gruppe	n	Anamnese vorhanden	Hornhautbank		Kulturform	
			UKK	Andere	Warm	Kalt
Fälle	35	25 (71%)	2 (6%)	32 (94%)	23 (66%)	12 (34%)
Kontrollen	499	360 (72%)	499 (100%)	0 (0%)	499 (100%)	0 (0%)

Anmerkung. UKK = Uniklinik Köln

Es erfüllten insgesamt 35 Präparationen einer Spenderhornhaut die Einschlusskriterien für die Fallgruppe. Kein Fall wurde ausgeschlossen. Davon waren 21 Transplantatverluste und 14 drohende Verluste. Hierbei entstammen zwei der Hornhautbank der Uniklinik Köln. Die 33 anderen Transplantate entstammen fünf unterschiedlichen Hornhautbanken. Die Hornhautbanken sind hier exemplarisch mit Buchstaben bezeichnet (A: 12, B: 8, C: 6, D: 6 und E: 1). Die Anamnese war in 11 Fällen zugänglich. Durch die Fragebogenerhebung konnte diese auf 25 erhöht werden. Keine Anamnesen konnten bei der Hornhautbank B erhoben werden. Insgesamt erfüllten 500 Präparationen einer Spenderhornhaut die Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe. Eine Kontrolle wurde ausgeschlossen.

In Abbildung 4.4 sind die eingeschlossenen Fälle nach drohendem Verlust und Verlust über die Zeit dargestellt. Hierbei wurden die drohenden Verluste und Verluste bei einer DMEK in das

Verhältnis zu allen Operationen die als DMEK durchgeführt wurden gestellt. Die mittlere Transplantatverlustrate pro Jahr vom 01. Januar 2012 bis zum 30. Juli 2021 beträgt 0,5 % ($SD \pm 0,3$ %).

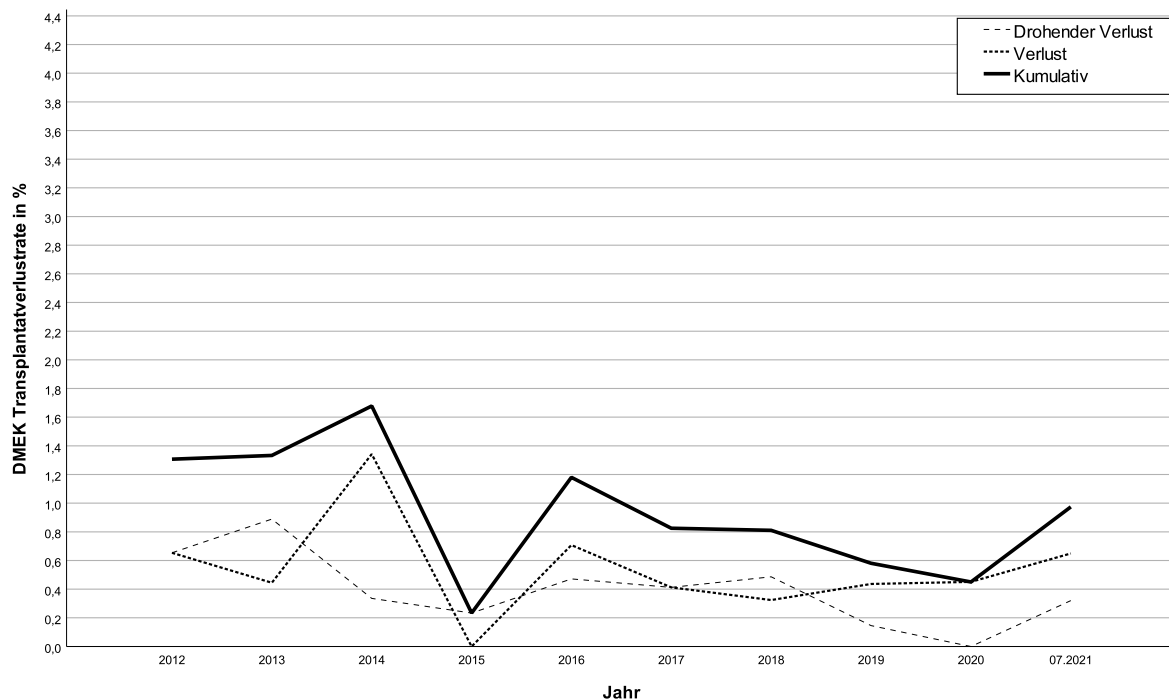


Abbildung 4.4: Verteilung der Verluste und drohenden Verluste der Fallgruppe

4.2 Statistische Analyse

4.2.1 Univariate Analyse

Die Ergebnisse der univariaten statistischen Analyse finden Sie in Tabelle 4.4. In Abbildung 4.5 sind die Odds Ratio der nominal skalierten Variablen mit ihrem 95 % Konfidenzintervall aufgeführt. In Abbildung 4.6 sind die Verteilungen der metrisch skalierten Variablen nach Fällen und Kontrollen getrennt als Boxplot aufgearbeitet. Durch die Anwendung von 15 statistischen Tests ergab sich nach der Bonferroni-Korrektur ein globales Signifikanzniveau von $p = ,003$.

Es konnte bei drei Variablen eine Signifikanz unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur nachgewiesen werden. In der Fallgruppe wurde bei 18 von 25 (72 %) Spendern ein Diabetes festgestellt, in der Kontrollgruppe bei 115 von 360 (32 %) Spendern, $p < ,001$, Exakter Test nach Fischer. Das Odds Ratio zeigt, dass die Chance der Fallgruppe anzugehören 5,48 95 % KI [2,23; 13,48] Mal höher ist, wenn beim Spender ein Diabetes vorliegt. Der Diabetes war in der Fallgruppe bei 15 von 18 (83 %) Spendern insulinpflichtig und bei 42 von 113 (37 %)

Tabelle 4.4: Ergebnisse der univariaten Analyse

Outcome	Fallgruppe Exponiert?		Kontrollgruppe Exponiert?		P-Wert
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Krebsanamnese ¹	6 (24%)	19 (76%)	85 (24%)	275 (76%)	1,000
Niereninsuffizienz ¹	8 (32%)	17 (68%)	105 (29%)	255 (70%)	,821
Diabetes ¹	18 (72%)	7 (28%)	115 (32%)	245 (68%)	<,001**
insulinabhängig ²	15 (83%)	3 (17%)	42 (37%)	71 (63%)	<,001**
Hypertonie ¹	21 (84%)	4 (16%)	277 (77%)	83 (23%)	,620
Dyslipidämie ¹	9 (36%)	16 (64%)	119 (33%)	241 (67%)	,827
Übergewicht ¹	10 (40%)	15 (60%)	87 (24%)	273 (76%)	,095
Nikotinabusus ¹	6 (24%)	19 (76%)	107 (30%)	253 (70%)	,653
Alkoholabusus ¹	5 (20%)	20 (80%)	40 (11%)	320 (89%)	,194
Phakie ³	9 (26%)	26 (74%)	116 (23%)	382 (77%)	,685
Geschlecht ³	16 (64%)	9 (36%)	287 (58%)	211 (42%)	,679
Endothelzell- dichte ^{3, 5, 6}	2700 (389)		2885 (236)		,002**
Kulturzeit ^{4, 5, 6}	15(6)		21 (10)		,007**
Alter ^{3, 5}	68 (17)		73 (18)		,410
Zeit von Tod bis In- kulturnahme ^{3, 5}	22h 32m (23h 12m)		19h 39m (8h 59m)		,570

Anmerkungen: Ergebnisse entsprechen n (%) oder Median (Interquartilsabstand), h = Stunden, m = Minuten, ** = $p < ,01$, * = $p > ,05$

¹ Anamnese war zugänglich

² Nur Patienten mit Diabetes eingeschlossen

³ Alle Patienten einbezogen

⁴ Ohne Kalkulturen

⁵ Nach Shapiro Wilk liegt keine Normalverteilung vor:

Alter, Endothelzelldichte $p = < 0,001$, Kulturzeit $p = ,001$, Zeit von Tod bis Inkulturnahme $p = ,017$

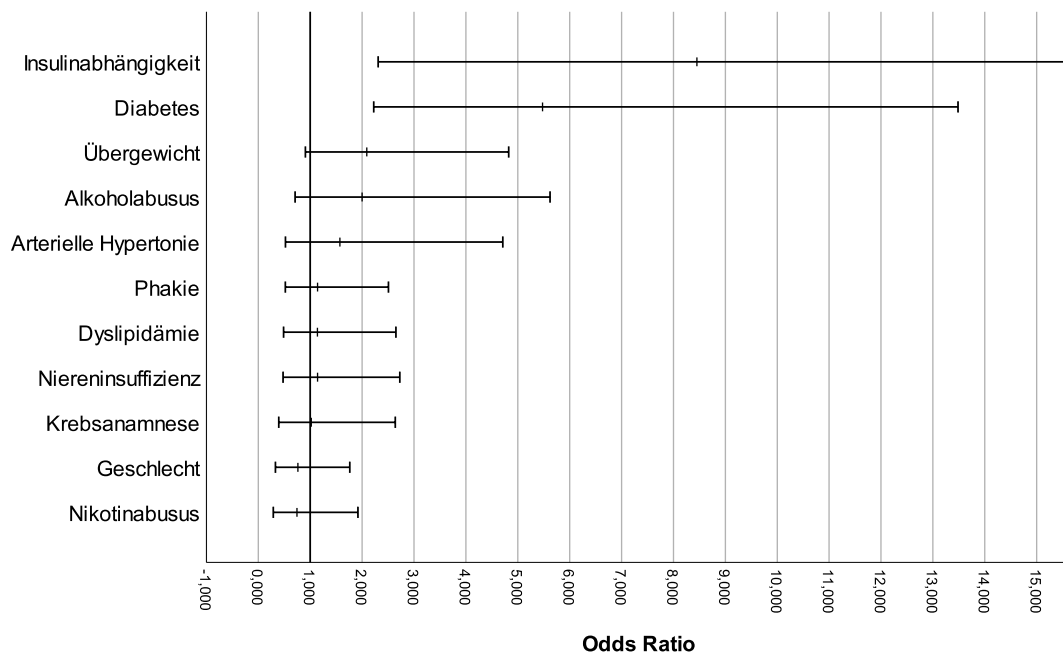
⁶ Nach dem Kolmogrov-Smirnov Test mit standardisierten Gruppen unterscheiden sich Verteilungen der Gruppen nicht voneinander, Endothelzelldichte $p = ,534$, Kulturzeit $p = ,711$

Spendern in der Kontrollgruppe, $p < ,001$, Exakter Test nach Fisher. Das Odds Ratio zeigt, dass die Chance einer Insulinpflichtigkeit des Diabetes in der Fallgruppe 8,45 95 % KI [8,45; 30,92] Mal höher war als in der Kontrollgruppe. Ebenfalls konnte in der Fallgruppe ein signifikant niedrigerer Median der Endothelzelldichte von 2 700 (*Interquartilsrange (IQR) = 389*) entgegen den Kontrollen mit einem Median von 2 885 (*IQR = 236*) beobachtet werden, $U = 5 541,50$, $z = -3,15$, $r = -0,14$. Nach Kolmogrov-Smirnov unterscheiden sich die Verteilungen der Endothelzelldichte in der Fallgruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander, $p = ,534$. Somit kann geschlussfolgert werden, dass der Median der Endothelzelldichte in der Fallgruppe

(*Med* = 2700, *IQR* = 389) signifikant niedriger ist als der Median (*Mdn* = 2 885 *IQR* = 236) in der Kontrollgruppe, $U = 5\,541,50$, $z = -3,15$, $p = ,002$, $r = -,13$, $N = 532$. Dies entspricht nach Cohen (1992) einem schwachen Zusammenhang⁵⁹.

Bei einem globalen Signifikanzniveau von $p = ,003$ konnte kein signifikanter Unterschied der Mediane der Kulturzeiten in der Fallgruppe (15 (*IQR* = 6) und der Kontrollgruppe (21 (*IQR* = 10) festgestellt werden, $U = 3\,633,50$, $z = -2,68$, $r = ,12$, $N = 520$. In der Analyse der Kulturzeiten wurden nur Kaltkulturen verglichen.

Die weiteren nicht signifikanten Ergebnisse können Tabelle 4.4 entnommen werden. Abbildung 4.5 zeigt, dass drei dieser Variablen keine Signifikanz auf dem 5 % Niveau erreichen konnten, aber dennoch ein Zusammenhang bestehen könnte. Dies sind die Variablen Übergewicht, Alkoholabusus und arterielle Hypertonie. Spender der Fallgruppe waren etwa anderthalb Mal häufiger übergewichtig als die Kontrollen (10 von 25 (40 %); 87 von 360 (24 %) und das Odds Ratio beträgt 2,10, 95 % KI [0,90; 4,83]. Alkoholabusus trat in der Fallgruppe etwa doppelt so häufig auf (5 von 25 (20 %); 40 von 360 (11 %)) mit einem Odds Ratio von 2,00 95 % KI [0,71; 5,62]. Arterielle Hypertonie trat in der Fallgruppe zwar nur geringfügig häufiger auf (21 von 25 (84 %); 277 von 360), es zeigte sich aber ein erhöhter Zusammenhang mit einem Odds Ratio von 1,57 95 % [0,52; 4,71].



Anmerkung. Das Odds Ratio für die Insulinpflichtigkeit des Diabetes mellitus ist nicht korrekt abgebildet und beträgt 8,45 95 % KI [2,31; 30,92]

Abbildung 4.5: Odds Ratio

In Abbildung 4.6 wird deutlich, dass obwohl der Unterschied im Spenderalter nicht signifikant war, die Spender in der Fallgruppe etwas jünger waren als die Spender in der Kontrollgruppe (*Mdn* = 68, *IQR* = 17; *Mdn* = 73, *IQR* = 17).

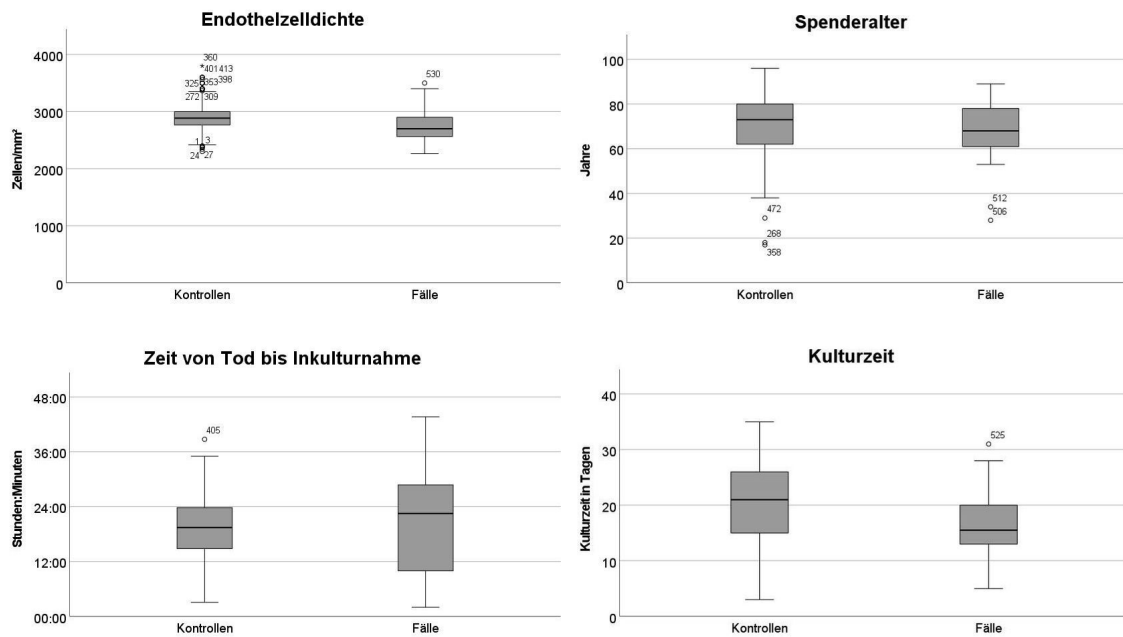


Abbildung 4.6: Verteilung der metrisch skalierten Variablen

Zwei Variablen wurden aufgrund der geringen Zugänglichkeit nicht wie geplant statistisch getestet. Der Body-Mass-Index war bei einem Fall und 109 Kontrollen erhebbar. Der mittlere Body-Mass-Index der Kontrollen betrug $26,9, SD \pm 4,77 \text{ kg/m}^2$ und der Wert bei den Fällen 40 kg/m^2 . Die Package Years waren bei zwei Fällen und 46 Kontrollen zugänglich. Die mittleren Package Years der Kontrollen waren $44,65, SD \pm 24,92$ und bei den Fällen $40 \text{ } SD \pm 0$.

4.2.2 Multivariate Analyse

In das Ursprungsmodell wurden alle Werte eingeschlossen, die in der univariaten Analyse einen P-Wert von $p < ,20$ aufwiesen. Somit kamen der Diabetesstatus ($p = ,001$), die Insulinabhängigkeit des Diabetes ($p = < ,001$), die Endothelzelldichte ($p = ,002$), die Kulturzeit ($p = ,007$), die Übergewichtigkeit ($p = ,095$) sowie der Alkoholabusus ($p = ,194$) in Betracht. Nicht aufgenommen wurde die Kulturzeit aufgrund zu vieler fehlender Werte. Ebenfalls nicht aufgenommen wurde die Insulinabhängigkeit, da diese nicht die Gesamtheit verglich, sondern lediglich die Diabetiker. Betrachtet wurden nur Patienten mit zugänglicher Anamnese. Somit wurden 360 Kontrollen und 25 Fälle in das Ursprungsmodell eingeschlossen. Aufgrund von fehlenden Werten wurden zwei Fälle ausgeschlossen. Die Referenzkategorie der binären Variablen wurde auf das Nichtvorhandensein des Merkmals codiert.

Bei der Prüfung der Voraussetzungen konnte nach dem Box-Tidwell Test Linearität angenommen werden. Die aufgenommenen Variablen korrelierten nur gering miteinander, $r < ,20$. Bei der Prüfung von Ausreißern fielen zwei Fälle mit einem standardisierten Residuum von über

drei auf, woraufhin diese ausgeschlossen wurden. In das finale Modell flossen somit 21 Fälle und 360 Kontrollen ein. Die Fälle pro Variable lagen bei 5,25.

Das Modell wurde nun durch eine Rückwärtselimination nach der Likelihood-Ratio gebildet. Der Regressionsverlauf ist in Tabelle 4.5 abgebildet. Das finale Modell bildet sich demnach aus dem Diabetesstatus, dem Alkoholabusus und der Endothelzelldichte.

Tabelle 4.5: Verlauf der Rückwärtselimination

Schritt	P-Wert				Schritt
	Diabetes	Alkoholabusus	Endothelzelldichte	Übergewicht	
1	,001	,040	< ,001	,151	< ,001
2	< ,001	,050	< ,001		,154

Anmerkung. Die Rückwärtselimination wurde nach der Likelihood-Ratio Methode durchgeführt. Die P-Werte der Koeffizienten ergeben sich aus dem Wald-Test, die des Schritts aus dem Omnibus-Test.

Die statistische Modellzusammenfassung findet sich in Tabelle 4.6. Das finale Modell ist statistisch signifikant, *Chi-Quadrat*(3) = 47,3, $p = < ,001$, Omnibus Test). Der Hosmer-Lemeshow Test zeigt eine hohe Anpassungsgüte, *Chi-Quadrat*(8) = 1,5, $p = < ,993$. Das Odds Ratio zeigt, dass bei einem Spender mit Diabetes die Chance 8,71 95 % KI [2,62, 29,00] Mal höher ist, ein Fall zu werden als eine Kontrolle. Für einen Spender mit Alkoholabusus ist die Chance 3,72 95 % KI [1,00, 13,88] Mal höher. Nimmt die Endothelzelldichte um 100 Einheiten ab, so ist die Chance ein Fall zu werden, um den Faktor 2 erhöht.

Tabelle 4.6: Zusammenfassung des Modells

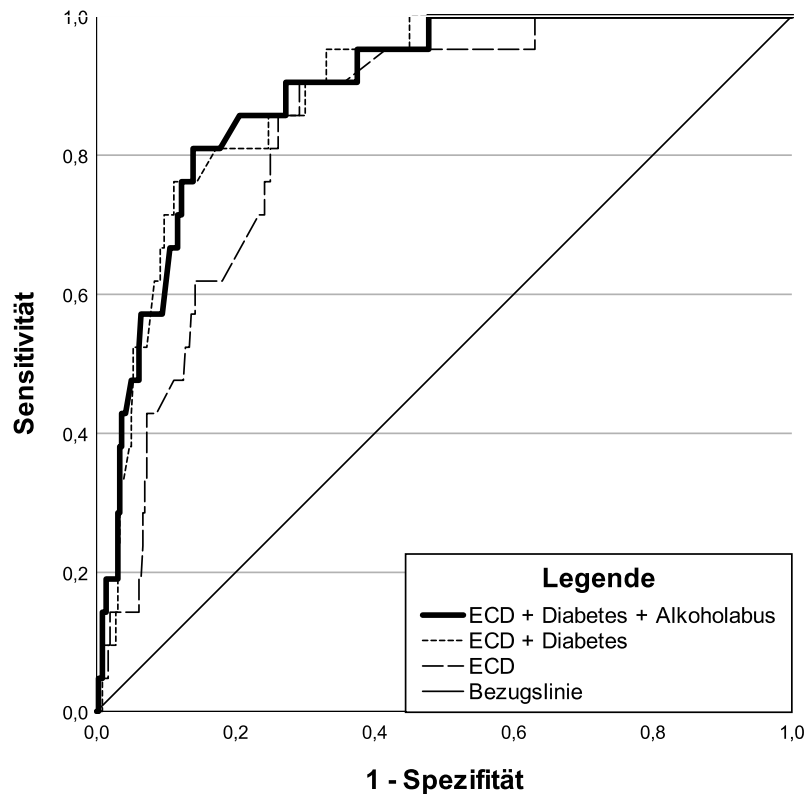
Modell	B	Standardfehler	95 % KI für das Odds Ratio		
			Unteres	Odds Ratio	Oberes
Diabetes	2,165	,614	2,62	8,71	29,00
Alkoholabusus	1,316	,671	1,00	3,73	13,88
Endothelzelldichte	-,007	,001	0,99	0,99	0,10
Konstante	14,16	3,904			

Anmerkung. Hosmer-Lemeshow-Test *Chi-Quadrat*(8) = 1,5, $p = ,993$, Cox & Snell $R^2 = ,117$, Nagelkerkes $R^2 = ,336$, Omnibus-Test des Modells *Chi-Quadrat*(3) = 47,3, $p = < ,001$

Wäre in die Rückwärtselimination das Spenderalter mit eingeschlossen worden, so wäre dieses signifikant und alle weiteren Koeffizienten weiterhin enthalten, $b = -0,67$ $SD \pm 0,02$, $p = ,001$, Odds-Ratio = 0,936 95 % KI [0,9; 0,97]

Im Folgenden wird die Klassifikationsgüte des statistischen Modells betrachtet. In Abbildung 4.7 ist die Receiver Operating Characteristic abgebildet. Sie zeigt für das finale Modell aus

Endothelzelldicke, Diabetes und Alkoholabusus eine exzellente Klassifikationsgüte nach der Definition von Hosmer et al., Area Under the Curve (AUC) = ,89 95 % KI [,835; ,945]⁶⁰. Beim schrittweisen Nachbauen des Modells zeigt sich beim Hinzufügen vom Diabetes als Variable eine Steigerung der AUC um ,053. Das Hinzufügen vom Alkoholabusus als Variable leistet einen deutlich geringeren Beitrag zur Klassifikationsgüte mit einer Erhöhung der AUC um ,002.



Anmerkung. ECD = Endothelzelldicke, AUC = Area Under the Curve, OTP = Optimal Threshold Point, Die Sensitivität und Spezifität sind am optimalen Schwellenwert angegeben, bestimmt nach Youden⁵⁷

1. ECD: AUC = ,837 95 % KI [,770; ,904], OTP = ,045, Sensitivität: 90 %, Spezifität: 71 %
2. ECD + Diabetes: AUC = ,890 95 % KI [,836; ,949], OTP = ,095, Sensitivität: 76 % Spezifität: 89 %
3. ECD + Diabetes + Alkoholabusus: AUC = ,892 95 % KI [,835; ,945], OTP = ,079, Sensitivität: 81 %, Spezifität: 84 %

Abbildung 4.7: Receiver Operating Characteristics

In Tabelle 4.7 findet sich die Klassifizierungstabelle am optimalen Schwellenwert, der nach Youden errechnet wurde⁵⁷. Von 360 Kontrollen wurden 50 als Fälle vorhergesagt. Von 21 Fällen wurden vier als Kontrollen hervorgesagt. Somit lässt sich schlussfolgern, dass bei gegebenem Datensatz eine Reduktion der Gesamttransplantatmenge um 67 von 381 insgesamt verfügbaren Hornhäuten noch vier Fälle auftreten würden. Dies entspricht eine Reduktion um den Faktor 5.

Tabelle 4.7: Klassifizierungstabelle

Beobachtet	Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen
	Fall	Kontrolle	
Kontrolle	50	310	86 %
Fall	17	4	81 %
Summe	67	314	$N = 381$

Anmerkungen. Optimaler Schwellenwert nach Youden⁵⁷ = 0,079 Sensitivität: 81,0 %, Spezifität: 86,1 %

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass der Einriss der Descemet-Membran bei der Spenderhornhautpräparation im Rahmen einer DMEK mit 48 % aller Transplantatverluste der wichtigste Grund für Transplantatverlust vor oder während der Operation war. Der Tausch des Transplantats zu einer perforierenden Keratoplastik stellte das am häufigsten genutzte Instrument zur Vermeidung eines Transplantatverlusts dar. Es konnte festgestellt werden, dass das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und eine niedrigere Endothelzelldicke einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem Einriss des Transplantats bei der Präparation zeigten. Ist der Diabetes mellitus insulinpflichtig, so konnte eine weitere Steigerung des Risikos beobachtet werden. Die Variablen Übergewicht, Alkoholabusus und arterielle Hypertonie verfehlten das Signifikanzniveau, zeigten aber einen starken Zusammenhang mit einem Einriss des Transplantates bei der Präparation im Rahmen einer DMEK.

Im Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass die gemeinsame Betrachtung von der Endothelzelldicke, dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus und eines Alkoholabusus ein exzellentes prädiktives Instrument für präparationsbedingten Transplantatverlust bei einer DMEK sein könnten. Wäre das Spenderalter in das Modell eingeschlossen worden, so wäre dieses ein signifikanter Modellkoeffizient geworden.

5.2 Diskussion der Methoden

Aus der Wahl der Methodik der vorliegenden Studie ergeben sich einige Stärken und Schwächen. So zählt zu den Stärken dieser Studie die Durchführung der Operationen durch sehr erfahrene Ophthalmochirurgen. In einer Studie von Schrittenlocher et al. konnte für diese Ophthalmochirurgen bereits gezeigt werden, dass eine Lernkurve die Ergebnisse dieser Studie wahrscheinlich nicht verzerrt⁶¹. Ebenfalls ist die genutzte Präparationsmethode womöglich durch eine niedrige Verlustrate gekennzeichnet³⁰ und wird standardisiert durchgeführt²⁶. Aus diesen Gründen könnten die Transplantatverluste ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit aufweisen.

Andererseits könnten die Ergebnisse weniger gut auf die Präparation durch unerfahrenere Hornhautbanktechniker oder Ophthalmochirurgen mit höheren Transplantatverlusten übertragbar sein.

Eine weitere Stärke ist die Wahl des Einschlusskriteriums für die Fallgruppe. Dadurch, dass eine erfolgreiche Spenderhornhautpräparation in keinem der eingeschlossenen Fälle möglich war, könnte deren Qualität besonders stark gemindert sein. Ebenfalls wurden dadurch keine Transplantate eingeschlossen, die zwar eingerissen sind, aber dennoch erfolgreich transplantiert werden konnten⁵³. Jedoch ergibt sich daraus aber auch eine starke Minderung der Fallzahl, was die statistische Auswertung dieser Studie einschränkte.

Zur Vermeidung der Verzerrung der statistischen Ergebnisse durch eine niedrige Fallzahl wurde als Studiendesign eine retrospektive Fall-Kontrollstudie und ein Beobachtungszeitraum von über neun Jahren gewählt. Außerdem wurde die Studie an Deutschlands zweitgrößtem Zentrum für Hornhauttransplantationen durchgeführt¹⁸. Dennoch schränkt die erreichte Fallzahl von 35 womöglich die Power der Studie ein. Die erreichte Fallzahl übersteigt jedoch die Fallzahl einer Vielzahl der bisherigen Studien auf diesem Gebiet^{40,45,47-50}.

Die erreichte Fallzahl schränkte ebenfalls die Bildung des Regressionsmodells ein, da die Fallzahl pro Variable eine Anzahl von fünf nicht unterschreiten sollte⁶². Trotz einer Fallzahl pro Variable von 5,25 könnte die Aussagekraft des Regressionsmodells durch die niedrige Fallzahl eingeschränkt sein, da hier oft eine Fallzahl von zehn oder mehr pro Variable sowie eine absolute Fallzahl von über 100 empfohlen wird⁶³. Die Modellbildung durch eine schrittweise Rückwärtselimination ist ebenfalls umstritten⁶⁴. Aufgrund fehlender Daten bei der Kulturzeit konnte diese in die Modellbildung nicht eingeschlossen werden. Das Modell wurde außerdem nicht auf externe und interne Validität geprüft, durch etwa eine Zweiteilung des Datensatzes⁶³. Weiterhin bleibt zu erwähnen, dass erst durch den Ausschluss von zwei Ausreißern mit standardisierten Residuen über drei ein nicht signifikanter Hosmer-Lemeshow-Test erzielt wurde. Die Ausreißer wurden aufgrund einer zu hohen Endothelzellichte ausgeschlossen. Die Endothelzellichte stellte im Modell jedoch einen wichtigen Koeffizienten dar. In der zukünftigen Forschung sollte nach weiterer Identifikation von Spenderfaktoren mit Einfluss auf den präparationsbedingten Transplantatverlust ein Regressionsmodell hypothesengeleitet mit höherer Fallzahl erstellt werden.

Eine weitere Limitation dieser Studie stellt die Inhomogenität der Fallgruppe und der Kontrollgruppe dar. Während die Spenderhornhäute der Fallgruppe aus sechs verschiedenen Hornhautbanken stammen, stammen die Hornhäute der Kontrollgruppe lediglich aus der Hornhautbank der Uniklinik Köln. Es wurden als Kontrollen dabei alle verfügbaren Spender aus der Uniklinik Köln gewählt, um Selektionsbias vorzubeugen⁶⁵. Dies könnte organisatorisch bedingte Verzerrungen in der Auswertung, insbesondere der Postmortemzeit der Inkulturnahme und der Kulturzeit bedingen. Außerdem sind fünf der Hornhäute aus Amerika und sechs der Hornhäute

nicht organkultiviert. So könnten die Ergebnisse zum Beispiel wegen der höheren Prävalenz der Adipositas in Amerika verzerrt sein⁶⁶. Andererseits waren hierdurch die Anamnesen der Spender in der Kontrollgruppe deutlich leichter zugänglich. Durch eine Fragebogenerhebung waren prozentual ähnlich viele Anamnesen in der Fallgruppe wie in der Kontrollgruppe zugänglich. Jedoch wurden somit Teile der Anamnesedaten durch andere Untersucher erhoben, die aber alle eine medizinische Qualifikation besaßen.

Bei den Anamnesen der Spender kann davon ausgegangen werden, dass anamnestiche Informationen wie eine Adipositas oder ein Nikotinabusus, nicht so rigoros dokumentiert wurden, wie etwa eine schwere Niereninsuffizienz. Weiterhin ist in Bezug auf das Regressionsmodell und dessen Klassifikationsgüte zu bedenken, dass in der Realität die Spenderanamnesen aus organisatorischen Gründen oder wegen einer Bewusstlosigkeit oder schnellen Todes des Spenders nicht immer zugänglich sind. Deshalb könnte das Modell in der Realität nicht bei jeder Hornhauttransplantation angewendet werden.

Eine weitere Limitation dieser Studie stellt der explorative Charakter mit der statistischen Auswertung vieler Variablen dar. Somit war das globale Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur stark gemindert. Hierdurch war es auch nicht möglich, im Studiendesign Störfaktoren zu kontrollieren, wie zum Beispiel die Auswertung des Spenderalters bei Vorliegen altersabhängiger Risikofaktoren wie einem Diabetes mellitus.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die bisherige Forschung beschäftigte sich vorwiegend mit den Gründen für Transplantatverlust bei einzelnen Formen der Hornhauttransplantationen^{8,29,30}. Besonders gut sind hierbei die Gründe für Transplantatverlust nach Abschluss der Operation erforscht^{8,67,68}. In der vorliegenden Studie wurde hingegen der Zeitraum vor Abschluss der Operation betrachtet und nicht nur eine einzelne Operationsmethode, sondern alle. Somit kann ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Wichtigkeit einzelner Transplantatverlustgründe im Gesamtbild aller Transplantatverluste geliefert werden.

Die Eye Bank Association of America verfasst jährlich einen Bericht, in dem sie unter anderem über die Gründe für Transplantatverlust unter den von ihr ausgegebenen Transplantaten berichtet¹⁹. Interessanterweise bedingten hier im Jahr 2019 organisatorische Gründe über 60 % der Transplantatverluste¹⁹. Nur 18 % der Transplantatverluste entstanden während der Weiterverarbeitung des Transplantats¹⁹. In der vorliegenden Studie bedingten organisatorische Gründe lediglich etwa 13 % der Transplantatverluste. Hingegen traten 81 % der Transplantatverluste bei der Weiterverarbeitung des Transplantats auf. Diese Unterschiede könnten sich jedoch

dadurch erklären lassen, dass ein Teil der Hornhäute in Amerika bereits vor dem Versand präpariert wird¹⁹. Diese präparationsbedingten Transplantatverluste sind in die Statistik nicht mit eingeflossen¹⁹. Ein weiterer wichtiger Transplantatverlustgrund, der berichtet wird, ist die Überschreitung der Haltbarkeit, die 44 % der Transplantatverluste ausmachte¹⁹. Die Überschreitung der Haltbarkeit ist in der vorliegenden Studie mit 10 % der Transplantatverluste ein deutlich weniger wichtiger Faktor. Dies könnte an dem in Deutschland stärker ausgeprägten Transplantatmangel liegen^{18,19,22}. Es entstanden bei 78 % der 310 auswertbaren Tauschketten zwar Transplantate, die vor Ablauf der Haltbarkeit an einen anderen Patienten weitervergeben werden mussten, jedoch war dies fast immer möglich.

Die mittlere Transplantatverlustrate von 0,54 % ist niedriger als in weiteren Studien berichtet^{29,30}. Wird die Präparation von einem Ophthalmochirurgen vorgenommen, so beträgt die Transplantatverlustrate etwa 1 %²⁹, während sie bei der Präparation durch Hornhautbanktechniker etwa 5 %⁴⁰ beträgt. Eine genaue Abschätzung aus der Literatur ist aber schwierig durch eine niedrigere Fallzahl in den Studien oder starken Schwankungen bei bestehender Lernkurve und unterschiedlichen Operationstechniken^{29,30,39,40}. Die in der vorliegenden Studie verwendete Präparationstechnik zeichnet sich durch eine besonders niedrige Transplantatverlustrate aus²² und wird in standardisierter Art²⁶ durch Ophthalmochirurgen mit langjähriger Erfahrung ohne bestehende Lernkurve⁶¹ durchgeführt. Weiterhin konnten in der vorliegenden Studie einige Transplantatverluste durch den Tausch des Transplantats oder den Umstieg zu einer anderen Operationsmethode vermieden werden. Es konnte also gezeigt werden, dass mit langjähriger Erfahrung die DMEK mit einer niedrigen Transplantatverlustrate durchgeführt werden kann.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fall-Kontroll-Teils der vorliegenden Studie diskutiert.

Der Zusammenhang des Diabetesstatus mit dem Einriss der Spenderhornhaut bei Präparation im Rahmen einer DMEK ist der am besten erforschte Risikofaktor^{25,40,44,46}. So überrascht das signifikante Ergebnis in der vorliegenden Studie nicht. Jedoch kann durch eine vergleichsweise hohe Fallzahl das Konfidenzintervall verringert und somit der Effekt präziser abgeschätzt werden. Weitere Bemühungen gingen in die Richtung, die Schwere des Diabetes mellitus mit dem präparationsbedingten Verlust zu assoziieren. Vianna et al.⁴⁰ konnten zeigen, dass eine längere Dauer des Diabetes einen signifikanten Zusammenhang zeigt und Williams et al.⁴⁶, dass Endorganschäden das Risiko weiter erhöhen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass auch die Insulinabhängigkeit des Diabetes das Risiko eines Einrisses erhöht. Dies ist besonders wertvoll, da die Insulinpflichtigkeit des Diabetes einen durch die Krankenakte leicht zugänglichen Risikofaktor darstellt. Schwarz et al. konnten zeigen, dass die Kraft, die notwendig ist, um die Descemet-Membran vom Stroma abzuziehen, höher ist bei fortgeschrittenem Diabetes⁴⁴. Dies könnte erklärt werden durch die Ergebnisse von Schlötzer-Schrehardt et al., die zeigen, dass sich in Hornhäuten mit Einrissen eine vermehrte Expression von adhäsiven

Glykoproteinen in der Interfacial Matrix zeigt⁴⁸.

Nur wenige Studien untersuchten bisher die Endothelzelldichte als Riskofaktor. In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang von einer niedrigeren Endothelzelldichte und dem Risiko eines Einrisses der Descemet-Membran beobachtet werden. Dies steht im Widerspruch zu den Studien von Heindl et al.⁴⁹ und Vianna et al.⁴⁰. Heindl et al. konnten jedoch nur zwei Transplantatverluste durch Einriss berichten, sowie zwei vertikale und vier horizontale Einrisse ohne Transplantatverlust⁴⁹. Vianna et al. konnten ebenfalls nur 29 Transplantatverluste berichten, entgegen der 35 Fälle in der vorliegenden Studie⁴⁰. Ebenfalls wurde die Präparation dort durch Hornhautbanktechniker durchgeführt, welche sich in einer Lernkurve befanden⁴⁰. Dadurch waren die Transplantatverlusten bei Vianna et al. hoch und unterlagen Schwankungen zwischen 3 % und 11 % deutlich höheren Schwankungen als in der vorliegenden Studie⁴⁰. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können gestützt werden durch Pilger et al.⁵⁰. Ihre Studie beschäftigte sich zwar mit dem möglichen Einfluss einer Pseudophakie auf einen Einriss der Descemet-Membran, jedoch fiel in der Fallgruppe bereits vor der Präparation ebenfalls eine niedrigere Endothelzelldichte auf⁵⁰. Somit kann der Zusammenhang auch als einer mit der Endothelzelldichte gedeutet werden⁵⁰. Sie berichteten außerdem davon, dass von den pseudophaken Hornhäuten 58 % aufgrund einer Endothelzelldichte von unter 2 000 Zellen pro mm² verworfen werden mussten, im Gegensatz zu nur 19 % der Spenderaugen ohne künstliche Linse⁵⁰. Auch in der vorliegenden Studie wurden Hornhäute mit einer Endothelzelldichte von unter 2000 Zellen pro mm² verworfen, was einen Störfaktor in der Auswertung der Endothelzelldichte darstellen könnte. Interessanterweise beobachteten Bennett et al., analog wie für das Spenderalter, eine stärkere Rollung des Transplantats bei niedrigerer Endothelzelldichte⁴⁵. Man könnte vermuten, dass sich das Transplantat stärker rollt, weil die Descemet-Membran dünner ist. So ist die Hornhaut bei jüngeren Patienten dünner^{4,5}. Da die Descemet-Membran von den Endothelzellen sekretiert wird, könnte man vermuten, dass sich bei niedrigerer Endothelzelldichte eine dünnere Descemet-Membran ergibt. Dieser Zusammenhang ist jedoch spekulativ. Zusammenfassend ist die Studienlage unklar und weitere Studien sind notwendig, um diesen im multivariaten Modell starken Prädiktor zu erforschen.

Aus der aktuellen Forschung lässt sich bisher keine klare Aussage über den Einfluss des Spenderalters auf einen Einriss bei der Präparation im Rahmen einer DMEK treffen. Mehrere Studien untersuchten in einer univariaten statistischen Analyse das Spenderalter, wobei aber keiner dieser Studien einen signifikanten Zusammenhang nachweisen konnte^{40,48}. Es konnte aber von mehreren Autoren dargestellt werden, dass sich die Transplantate von jüngeren Patienten bei der Präparation anders verhalten^{45,47,69}. So zeigten Gorovoy et al., dass das Abziehen der Descemet-Membran bei Spendern unter 65 Jahren etwa zwei Minuten länger dauert als bei Spendern über 65 Jahren⁴⁷. Bennett et al.⁴⁵ und Heinzelmann et al.⁶⁹ berichten übereinstimmend, dass sich das Transplantat von jüngeren Patienten nach der Präparation stärker rollt. In der vorliegenden Studie konnte in der univariaten statistischen Analyse ebenfalls kein signifikanter

Nachweis für das Spenderalter erbracht werden. Interessanterweise wäre das Spenderalter im Regressionsmodell aber zu einem signifikanten Prädiktor geworden. Dies wird gestützt von Vianna et al.⁴⁰, bei denen das Spenderalter im Regressionsmodell die Signifikanz nur knapp verfehlte. Das könnte einen Hinweis darauf darstellen, dass die Analyse eines möglichen Einflusses eines jüngeren Spenderalters durch altersabhängige Risikofaktoren bisher gestört worden ist. Einer dieser Störfaktoren, der Diabetes mellitus, könnte im multivariaten Modell zumindest zu Teilen kontrolliert worden sein, womit sich ein Zusammenhang mit dem Spenderalter zeigte. In künftigen Studien könnte der Einfluss des Spenderalters durch Kontrolle von Störfaktoren im Studiendesign besser untersucht werden.

In der vorliegenden Studie verfehlte der Alkoholabusus die Signifikanz in der univariaten Analyse. Es fiel aber ein möglicher Zusammenhang durch ein Odds Ratio von über zwei auf. In der Rückwärtselimination wurde er als signifikanter Modellkoeffizient identifiziert, mit aber lediglich geringem Beitrag zur Klassifikationsgüte. Vianna et al.⁴⁰ untersuchten ebenfalls den Alkoholabusus als Risikofaktor und berichteten kein signifikantes Ergebnis. Jedoch geben sie als Limitation an, dass einige Variablen anamnestisch nicht so sorgfältig wie andere Erkrankungen dokumentiert wurden⁴⁰. Diese Limitation fiel auch in der vorliegenden Studie auf. Nur wenige Studien beschäftigten sich bisher mit dem Einfluss eines Alkoholabusus auf die Hornhaut. Jedoch gaben mehrere Fallberichte über das Auftreten einer akuten toxischen Endothelitis nach Alkoholintoxikation⁷⁰, Sati et al.⁷¹ die Motivation, einen möglichen Einfluss eines Alkoholabusus auf Veränderungen in der Hornhaut zu untersuchen. Sie konnten nachweisen, dass bei Patienten mit Alkoholabusus eine höhere zentrale Dicke der Hornhaut bestand und die Endothelzellichte niedriger war. Honey et al. stellten fest, dass die Alkoholkonzentration im Auge, die im Blut teilweise übersteigt⁷². Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Alkoholabusus womöglich Veränderungen in der Hornhaut bedingt, eine Bedeutung auf die Spenderhornhautpräparation aber in Studien mit höherer Fallzahl weiter untersucht werden sollte.

Eine weitere Variable, die das Signifikanzniveau verfehlte, aber ebenfalls durch ein Odds Ratio von über zwei auffiel, war die Variable Übergewicht. Vianna et al. untersuchten das Übergewicht in Kombination mit der Dyslipidämie als die Variable Übergewicht und Dyslipidämie und Übergewicht oder Dyslipidämie⁴⁰. Sie konnten einen signifikanten Zusammenhang nachweisen⁴⁰. Die Untersuchung des Übergewichts in der Kombination wie bei Vianna et al. hätte in der vorliegenden Studie kein signifikantes Ergebnis erzielt. Eine mögliche Erklärung dafür wäre die in Amerika höhere Prävalenz der Adipositas⁶⁶. So wurde in der vorliegenden Studie lediglich bei 24 % der Kontrollen eine Übergewichtigkeit beobachtet. Vianna et al. beobachteten in der Kontrollgruppe für Ihre Variablenkonstellation einen prozentualen Anteil von 48 %⁴⁰. Andererseits wird die Limitation berichtet, dass manche Variablen möglicherweise anamnestisch nicht so regelhaft wie andere berichtet wurden⁴⁰. Dies ist auch in der vorliegenden Studie festzustellen. Zusammenfassend muss der Einfluss des Übergewichts auf einen Einriss der Descemet-Membran bei der Spenderhornhautpräparation in weiteren Studien mit höherer

Fallzahl untersucht werden.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kulturzeit und dem Einriss bei der Spenderhornhautpräparation festgestellt werden. Jedoch bestand vor Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ein signifikantes Ergebnis bei einer kürzeren Kulturzeit. Der signifikante P-Wert, der vor Bonferroni-Korrektur erzielt werden konnte, steht im Widerspruch zur bisherigen Literatur^{40,47,48}. Als Einschränkung ist jedoch bei zwei der Studien eine Fallzahl von unter acht zu nennen^{47,48}. Vianna et al. betrachteten eine Fallzahl von 29 Patienten und verfehlten das Signifikanzniveau nur knapp⁴⁰. Weitere Studien konnten zeigen, dass die Endothelzelldichte mit zunehmender Kulturdauer sinkt^{73,74}. Eine Kulturzeit von über sechs Wochen führte in einer Studie sogar zu einer kompletten Endothelzellnekrose⁷⁵. Rodriguez Calvo de Mora et al. zeigten, dass jeder zusätzliche Tag in Kultur die Endothelzelldichte um 0,7 % verringert⁷⁶. Weiterhin konnte Shilova et al. zeigen, dass in einer Kaltkultur die Elastizität der Descemet-Membran sinkt⁷⁷. In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang mit einem Einriss bei der Spenderhornhautpräparation und einer niedrigeren Endothelzelldichte nachgewiesen werden. Anhand der aktuellen Literatur und des Zusammenhangs mit einer niedrigeren Endothelzelldichte wäre nun vielmehr naheliegend, dass eine längere Kulturzeit einen negativen Effekt auf die Hornhaut hat anstatt einer kürzeren Kulturzeit. Dies legt eine Verzerrung des Ergebnisses der vorliegenden Studie für die Kulturzeit nahe. Zunächst ist zu nennen, dass nach Bonferroni-Korrektur, der P-Wert nicht mehr signifikant war. Somit könnte das Ergebnis auf eine Alpha-Kumulation bei multiplen Testen zurückzuführen sein. Andererseits ist als wesentliche Einschränkung die Inhomogenität der Fallgruppe und der Kontrollgruppe zu nennen. Die Hornhäute der Kontrollgruppe stammen ausschließlich aus der Hornhautbank der Uniklinik Köln, die der Fallgruppe mehrheitlich aus anderen Hornhautbanken. So könnten unterschiedliche Kulturformen, als auch organisatorische Gegebenheiten der unterschiedlichen Hornhautbanken das vorliegende Ergebnis verzerrt haben. Jedoch haben die unterschiedlichen Kulturformen womöglich keinen stärkeren Einfluss auf das Ergebnis. So konnte in Studien bei der Betrachtung des klinischen Outcomes kein Unterschied zwischen Warmkultur und Kaltkultur festgestellt werden^{78,79}. Zusammenfassend scheint das Ergebnis bezüglich der Kulturdauer Störfaktoren zu unterliegen, welche am ehesten die Alpha-Fehler Kumulierung und die Inhomogenität der Fallgruppe und Kontrollgruppe sind. In weiteren Studien könnte die Kulturzeit weiter untersucht werden, es sollten jedoch im Studiendesign Störfaktoren kontrolliert werden.

Ebenfalls einen starken Zusammenhang, aber keine Signifikanz konnte die arterielle Hypertonie beim Spender erzielen. Dieses Ergebnis wird bestätigt von Vianna et al., die die arterielle Hypertonie als signifikanten Risikofaktor auf dem 5 % Niveau identifizieren konnten⁴⁰. Jedoch konnte aufgrund des explorativen Charakters der Studie nach Korrektur für multiples Testen keine Signifikanz mehr beobachtet werden. Dies zeigt die Relevanz, die arterielle Hypertonie als möglichen Risikofaktor in Studien mit höherer Fallzahl weiter zu untersuchen.

Das multivariate Vorhersagemodell für Transplantatverlust, das in der vorliegenden Studie erstellt wurde, stellt einen bisher kaum bearbeiteten Bereich in der Literatur dar und das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Studie. Es existiert eine Studie von Vianna et al., die ebenfalls ein Vorhersagemodell für Transplantatverlust bei der DMEK berichtet⁴⁰. Dabei schlossen sie in einer hypothesengeleiteten Modellbildung die Variable Diabetes mellitus, das Spenderalter und die spezielle Variablenkombination aus Übergewicht und Dyslipidämie und Übergewicht oder Dyslipidämie, ein⁴⁰. Vor der Bewertung dieses Modells sind jedoch die bereits genannten Limitationen dieser Studie zu nennen. So fand bei Vianna et al. die Präparation der Hornhäute durch Hornhautbanktechniker statt, dessen Transplantatverlusten in dem Beobachtungszeitraum zwischen 3 % und 11 % schwankten⁴⁰. Es konnte lediglich eine Fallzahl von 29 betrachtet werden⁴⁰. Außerdem wiesen sie darauf hin, dass manche anamnestische Informationen nicht so rigoros dokumentiert wurden wie andere⁴⁰. Die spezielle Variablenkombination aus Dyslipidämie und Adipositas kann kritisch gedeutet werden, da Übergewicht und Dyslipidämie auch unabhängig voneinander existieren können⁸⁰. Weiterhin wurden wichtige Modellparameter in der Studie von Vianna et al. nicht berichtet, die nach Bagley et al. für den Bericht von Regressionsmodellen empfohlen werden⁵⁸. So wird etwa nicht von einer Prüfung von Voraussetzungen der Regression berichtet, wie einer Prüfung auf Linearität, auf Multikollinearität oder auf Ausreißer⁴⁰. Auch Modellgüteparameter wurden nicht berichtet⁴⁰. Dies erschwert die Bewertung des Modells. Die erreichte Klassifikationsgüte ist mit einer Area Under the Curve von ,772 bereits gut, jedoch konnte in der vorliegenden Studie eine mit ,892 deutlich höhere Klassifikationsgüte erzielt werden⁴⁰. Kein Vorhersagemodell, aber eine Risikoklassifikation für Transplantatverlust von Hornhäuten von Spendern mit Diabetes mellitus wurde von Williams et al. berichtet⁴⁶. Sie vergaben dabei Punkte für verschiedenste Vorerkrankungen und für Endorganschäden des Diabetes mellitus und ordneten die Patienten anhand dieser in fünf Risikoklassen ein⁴⁶. Eine korrekte Klassifikation durch dieses Modell konnte in der Regressionsanalyse nur für einzelne Gruppen nachgewiesen werden, jedoch zeigte eine univariate Analyse der Gruppen eins bis drei, gegen die Gruppen vier und fünf ein signifikantes Ergebnis⁴⁶. Beide Studien, von Vianna et al. und Williams et al., zeigen jedoch deutlich, welches Potenzial in einem Vorhersagemodell für Transplantatverlust liegen könnte^{40,46}. Für das Vorhersagemodell in der vorliegenden Studie wurden methodische Einschränkungen bereits diskutiert. Insbesondere in Bezug auf die Generalisierbarkeit muss noch eine Prüfung auf externe Validität erfolgen. Die erreichte Klassifikationsgüte und das Modell an sich stellen aber ein Ergebnis dar, das aus dem bisherigen Forschungsstand heraussticht. Bei nur geringer Reduktion des Spenderpools konnte eine hohe Senkung der Transplantatverlustrate erzielt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die in der vorliegenden Studie beobachtete Transplantatverlustrate aufgrund der erfahrenen Ophthalmochirurgen bereits sehr gering war. Das Vorhersagemodell könnte bei Präparationen durch Hornhautbanktechniker oder Chirurgen mit weniger Erfahrung die Transplantatverlustrate noch deutlich merkbarer senken, da diese Komplikationen bei der Präparation womöglich schlechter beherrschen können. Ebenfalls wäre es möglich, die Hornhäute nicht auszuschließen, sondern

lediglich mit einem Warnhinweis zu versehen. Ein weiterer Vorteil des Modells ist, dass die Endothelzellzahl eine Variable ist, die von jeder Hornhautbank im Transplantatbegleitschein zur Verfügung gestellt wird. Aufgrund des niedrigen Beitrags der Variable Übergewichtig könnte auf diese im Modell verzichtet werden. Zusammenfassend sollte das Modell auf seine Generalisierbarkeit geprüft werden. Es könnte aber einen sehr relevanten Beitrag zur Verringerung des Transplantatverlusts, insbesondere bei bisher noch wenig erfahrenen Chirurgen oder Hornhautbanktechnikern, leisten.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Fast die Hälfte aller Transplantatverluste vor abgeschlossener Transplantation traten aufgrund eines Einrisses der Descemet-Membran bei der Präparation der Spenderhornhaut im Rahmen einer DMEK auf. Dies hebt die Bedeutung der Erforschung weiterer Risikofaktoren hierfür hervor, um die Transplantatverluste, die vor Abschluss der Operation auftreten, durch Vorhersagemodelle reduzieren zu können. Als ein Instrument zur Vermeidung von Transplantatverlust konnte der Tausch oder Umstieg auf eine andere Operationsmethode aufgezeigt werden. Hierbei scheint insbesondere ein Tausch von einer DMEK zu einer pKPL nützlich. Es konnte weitere Evidenz für den Diabetes mellitus als Risikofaktor generiert werden und gezeigt werden, dass ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus das Risiko noch weiter erhöhen könnte. Ein wichtiger Risikofaktor scheint ebenfalls eine niedrigere Endothelzelldichte zu sein. Unter den nicht signifikanten Variablen könnten eine Übergewichtigkeit, eine arterielle Hypertonie, ein Alkoholabusus und ein niedrigeres Spenderalter einen möglichen erhöhten Zusammenhang zeigen und sollten weiter untersucht werden. Mit der Entwicklung eines Vorhersagemodells konnte das große Potenzial von bereits einfachen Modellen für die Reduktion von Transplantatverlust bei einer DMEK, und somit auch Transplantatverlust allgemein dargestellt werden. Bereits durch die Betrachtung der Endothelzelldichte der Spenderhornhaut und die Prüfung auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus beim Spender konnte die Transplantatverlustrate deutlich reduziert werden, bei nur geringer Reduktion der verfügbaren Spenderhornhäute. Das Modell könnte insbesondere bei Chirurgen oder Hornhautbanktechnikern mit höheren Transplantatverlusten erst seine volle Bedeutung entfalten, was die Wichtigkeit der Prüfung des Modells auf externe Validität vor allem in solchen Situationen hervorhebt. Durch sinnvolle Spenderhornhautallokation oder dem Anbringen eines Warnhinweises könnten Vorhersagemodelle ein hilfreiches Instrument im klinischen Alltag darstellen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind aber vor dem Hintergrund der diskutierten Limitationen zu deuten und sollten in weiteren Studien überprüft werden. Ein Problem in der Deutung der bisherigen Forschungsergebnisse sind geringe Fallzahlen. Um höhere Fallzahlen zu generieren, könnten zukünftige Studien als multizentrische Studien durchgeführt werden. In dem

Studiendesign sollten Störfaktoren berücksichtigt werden, wie etwa die Erschwerung der Analyse des jüngeren Spenderalters als Risikofaktor durch den Diabetes mellitus. Ebenfalls sollte man sich zunächst auf Variablen mit einem vermuteten besonders starken Zusammenhang konzentrieren, da einige Risikofaktoren womöglich keinen klinisch relevanten Beitrag zu einem Vorhersagemodell leisten können. In dieser Studie konnte das mögliche Potenzial von Vorhersagemodellen aufgezeigt werden. Mit einer Etablierung von Vorhersagemodellen für Transplantatverlust bei einer DMEK könnte ein wichtiger Beitrag zur Verminderung des weltweiten Mangels an Hornhauttransplantaten geleistet werden.

6 Literatur

1. Sridhar, MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian journal of ophthalmology* 2018;66:190–194.
2. Nishida, T, Saika, S und Morishige, N. Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology. In: *Cornea*. Hrsg. von Mannis, MJ und Holland, EJ. Amsterdam: Elsevier, 2021:1–7.
3. Dua, HS, Faraj, LA, Said, DG, Gray, T und Lowe, J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013;120:1778–1785.
4. Oliveira, RC de und Wilson, SE. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Experimental eye research* 2020;197:108090.
5. Johnson, DH, Bourne, WM und Campbell, RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Archives of ophthalmology* 1982;100:1942–1947.
6. Lesueur, L, Arne, JL, Mignon-Conte, M und Malecaze, F. Structural and ultrastructural changes in the developmental process of premature infants' and children's corneas. *Cornea* 1994;13:331–338.
7. Jun, AS, Chakravarti, S, Edelhauser, HF und Kimos, M. Aging changes of mouse corneal endothelium and Descemet's membrane. *Experimental eye research* 2006;83:890–896.
8. Tan, DTH, Dart, JKG, Holland, EJ und Kinoshita, S. Corneal transplantation. *The Lancet* 2012;379:1749–1761.
9. Güell, JL, El Hussein, MA, Manero, F, Gris, O und Elies, D. Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases. *Ophthalmology and therapy* 2014;3:1–15.
10. Luengo-Gimeno, F, Tan, DT und Mehta, JS. Evolution of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK). *The Ocular Surface* 2011;9:98–110.
11. Tillett, CW. Posterior Lamellar Keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 1956; 41:530–533.
12. Price, FW, Feng, MT und Price, MO. Evolution of Endothelial Keratoplasty: Where Are We Headed? *Cornea* 2015;34:41–47.
13. Melles, GR, Eggink, FA, Lander, F u. a. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998;17:618–626.

14. Terry, MA und Ousley, PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea* 2001;20:239–243.
15. Melles, GRJ, Wijdh, RHJ und Nieuwendaal, CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004;23:286–288.
16. Gorovoy, MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006;25:886–889.
17. Melles, GRJ, Ong, TS, Ververs, B und van der Wees, J. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006;25:987–990.
18. Flockerzi, E, Maier, P, Böhringer, D u. a. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *American journal of ophthalmology* 2018;188:91–98.
19. Eye Bank Association of America, Hrsg. 2019 Eye Banking Statistical Report. Washington, DC. URL: <https://restoresight.org/wp-content/uploads/2020/04/2019-EBAA-Stat-Report-FINAL.pdf>. (Zuletzt abgerufen am 02.05.2022).
20. Kymionis, GD, Yoo, SH, Diakonis, VF, Grentzelos, MA, Naoumidi, I und Pallikaris, IG. Automated donor tissue preparation for descemet membrane automated endothelial keratoplasty (DMAEK): an experimental study. *Ophthalmic Surgery Lasers Imaging* 2011;42:158–161.
21. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Hrsg. Jahresbericht 2020: Organspende und Transplantation in Deutschland. Frankfurt am Main, 2021. URL: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202020.pdf>. (Zuletzt abgerufen am 02.05.2022).
22. Gain, P, Jullienne, R, He, Z u. a. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA ophthalmology* 2016;134:167–173.
23. Drozhzhyna, G, Gaidamaka, TB, Cursiefen, C u. a. Effiziente Verwendung von Hornhauttransplantaten durch multimodales Spendergewebesplitting. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2021;238:1120–1127.
24. Schaub, F, Cursiefen, C und Heindl, LM. Retrospective Appraisal of Split-Cornea Transplantation: An Audit of 1141 Donor Corneas. *JAMA ophthalmology* 2015;133:1086–1087.
25. Greiner, MA, Rixen, JJ, Wagoner, MD u. a. Diabetes mellitus increases risk of unsuccessful graft preparation in Descemet membrane endothelial keratoplasty: a multicenter study. *Cornea* 2014;33:1129–1133.
26. Kruse, FE, Laaser, K, Cursiefen, C u. a. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2011;30:580–587.

27. Narang, P und Agarwal, A. Pre-Descemet's endothelial keratoplasty. *Indian journal of ophthalmology* 2017;65:443–451.
28. Muraine, M, Gueudry, J, He, Z, Piselli, S, Lefevre, S und Toubeau, D. Novel technique for the preparation of corneal grafts for descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2013;156:851–859.
29. Deng, SX, Lee, WB, Hammersmith, KM u. a. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2018;125:295–310.
30. Birbal, RS, Sikder, S, Lie, JT, Groeneveld-van Beek, EA, Oellerich, S und Melles, GRJ. Donor Tissue Preparation for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: An Updated Review. *Cornea* 2018;37:128–135.
31. Lee, WB, Jacobs, DS, Musch, DC, Kaufman, SC, Reinhart, WJ und Shtein, RM. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2009;116:1818–1830.
32. Li, S, Liu, L, Wang, W u. a. Efficacy and safety of Descemet's membrane endothelial keratoplasty versus Descemet's stripping endothelial keratoplasty: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2017;12:e0182275.
33. Zhu, L, Zha, Y, Cai, J und Zhang, Y. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty versus descemet membrane endothelial keratoplasty: a meta-analysis. *International ophthalmology* 2018;38:897–905.
34. Singh, A, Zarei-Ghanavati, M, Avadhanam, V und Liu, C. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty/Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017;36:1437–1443.
35. Pavlovic, I, Shajari, M, Herrmann, E, Schmack, I, Lencova, A und Kohnen, T. Meta-Analysis of Postoperative Outcome Parameters Comparing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017;36:1445–1451.
36. Stuart, AJ, Romano, V, Virgili, G und Shortt, AJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;6:CD012097.
37. Terry, MA. Endothelial keratoplasty: why aren't we all doing Descemet membrane endothelial keratoplasty? *Cornea* 2012;31:469–471.

38. Zafar, S, Parker, JS, Kort, C de, Melles, G und Sikder, S. Perceived difficulties and barriers to uptake of Descemet's membrane endothelial keratoplasty among surgeons. *Clinical ophthalmology* 2019;13:1055–1061.
39. Parekh, M, Ruzza, A, Romano, V u. a. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Learning Curve for Graft Preparation in an Eye Bank Using 645 Donor Corneas. *Cornea* 2018;37:767–771.
40. Vianna, LMM, Stoeger, CG, Galloway, JD u. a. Risk factors for eye bank preparation failure of Descemet membrane endothelial keratoplasty tissue. *American journal of ophthalmology* 2015;159:829–834.e2.
41. Rickmann, A, Wahl, S, Hofmann, N u. a. Precut DMEK Using Dextran-Containing Storage Medium Is Equivalent to Conventional DMEK: A Prospective Pilot Study. *Cornea* 2019;38:24–29.
42. Boynton, GE und Woodward, MA. Eye-bank preparation of endothelial tissue. *Current opinion in ophthalmology* 2014;25:319–324.
43. Schrittenlocher, S, Matthaei, M, Bachmann, B und Cursiefen, C. The Cologne-Mecklenburg-Vorpommern DMEK Donor Study (COMEDOS) - design and review of the influence of donor characteristics on Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) outcome. *Grafe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2022. 16.03.2022. doi: 10.1007/s00417-022-05594-w.
44. Schwarz, C, Aldrich, BT, Burckart, KA u. a. Descemet membrane adhesion strength is greater in diabetics with advanced disease compared to healthy donor corneas. *Experimental eye research* 2016;153:152–158.
45. Bennett, A, Mahmoud, S, Drury, D u. a. Impact of Donor Age on Corneal Endothelium-Descemet Membrane Layer Scroll Formation. *Eye & contact lens* 2015;41:236–239.
46. Williams, RS, Mayko, ZM, Friend, DJ, Straiko, MD, Clay, RD und Stoeger, CG. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) Tissue Preparation: A Donor Diabetes Mellitus Categorical Risk Stratification Scale for Assessing Tissue Suitability and Reducing Tissue Loss. *Cornea* 2016;35:927–931.
47. Gorovoy, IR, Cui, QN und Gorovoy, MS. Donor tissue characteristics in preparation of DMEK grafts. *Cornea* 2014;33:683–685.
48. Schlötzer-Schrehardt, U, Bachmann, BO, Tourtas, T u. a. Reproducibility of graft preparations in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2013;120:1769–1777.
49. Heindl, LM, Bucher, F, Caramoy, A, Hos, D, Matthaei, M und Cursiefen, C. Safety of donor tissue preparation and use of descemetoschisis and torn tissue in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2014;33:e7–9.

50. Pilger, D, Torun, N, Maier, AKB und Schroeter, J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ open ophthalmology* 2020;5:e000524.
51. Lapp, T, Heinzelmann, S, Böhringer, D, Eberwein, P, Reinhard, T und Maier, P. Use of Donor Corneas From Pseudophakic Eyes for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2018;37:859–862.
52. Panthier, C, Courtin, R, Guilbert, E, Gatinel, D und Saad, A. Visual Recovery and Clinical Outcomes With Torn Donor Tissue: A Comparative Study on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2016;35:1542–1547.
53. Tourtas, T, Heindl, LM, Kopsachilis, N, Bachmann, BO, Kruse, FE und Cursiefen, C. Use of accidentally torn descemet membrane to successfully complete descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2013;32:1418–1422.
54. Luke, W, Tamme, GH, Yee Chen, J und Richard, M. Corneal Donor Characteristics and Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Success: A Scoping Review. *Cornea* 2021; 40:930–935.
55. Matthaei, M, Bachmann, B, Siebelmann, S und Cursiefen, C. Technik der „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK) : Videobeitrag. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2018;115:778–784.
56. Hart, A. Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *BMJ (Clinical research ed.)* 2001;323:391–393.
57. Youden, WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32–35.
58. Bagley, SC, White, H und Golomb, BA. Logistic regression in the medical literature. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001;54:979–985.
59. Cohen, J. A power primer. *Psychological bulletin* 1992;112:155–159.
60. Hosmer, DW, Lemeshow, S und Sturdivant, RX. *Applied logistic regression*. Third edition. Wiley series in probability and statistics. Hoboken New Jersey: Wiley, 2013.
61. Schrittenlocher, S, Schaub, F, Hos, D, Siebelmann, S, Cursiefen, C und Bachmann, B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *American journal of ophthalmology* 2018;190:171–178.
62. Vittinghoff, E und McCulloch, CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American journal of epidemiology* 2007;165:710–718.
63. Moons, KGM, Groot, JAH de, Bouwmeester, W u. a. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS medicine* 2014;11:e1001744.

64. Sun, GW, Shook, TL und Kay, GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996;49:907–916.
65. Grimes, DA und Schulz, KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *The Lancet* 2005;365:1429–1433.
66. Gellner, R und Domschke, W. Epidemiologie der Adipositas. *Der Chirurg* 2008;79:807–818.
67. Alio, JL, Montesel, A, El Sayyad, F, Barraquer, RI, Arnalich-Montiel, F und Del Alio Barrio, JL. Corneal graft failure: an update. *The British journal of ophthalmology* 2021;105:1049–1058.
68. Gómez-Benlloch, A, Montesel, A, Pareja-Aricò, L u. a. Causes of corneal transplant failure: a multicentric study. *Acta ophthalmologica* 2021;99:e922–e928.
69. Heinzelmann, S, Hüther, S, Böhringer, D, Eberwein, P, Reinhard, T und Maier, P. Influence of donor characteristics on descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2014;33:644–648.
70. Ranjan, A, Murthy, SI, Rathi, VM und Sangwan, VS. Acute Bilateral Toxic Endotheliitis Following Alcohol Consumption. *Ocular immunology and inflammation* 2018;26:269–272.
71. Sati, A, Moulick, P, Shankar, S, Chatterjee, K, Dwivedi, AK und Vazirani, J. Corneal endothelial alterations in alcohol dependence syndrome. *The British journal of ophthalmology* 2018;102:1443–1447.
72. Honey, D, Caylor, C, Luthi, R und Kerrigan, S. Comparative alcohol concentrations in blood and vitreous fluid with illustrative case studies. *Journal of analytical toxicology* 2005;29:365–369.
73. Thuret, G, Chiquet, C, Bernal, F u. a. Prospective, randomized clinical and endothelial evaluation of 2 storage times for cornea donor tissue in organ culture at 31 degrees C. *Archives of ophthalmology* 2003;121:442–450.
74. Menzel-Severing, J, Walter, P, Plum, WJ, Kruse, FE und Salla, S. Assessment of Corneal Endothelium during Continued Organ Culture of Pre-Stripped Human Donor Tissue for DMEK Surgery. *Current eye research* 2018;43:1439–1444.
75. Wongvisavavit, R, Parekh, M, Ahmad, S und Daniels, JT. Challenges in corneal endothelial cell culture. *Regenerative medicine* 2021;16:871–891.
76. Rodríguez-Calvo de Mora, M, Groeneveld-van Beek, EA, Frank, LE u. a. Association Between Graft Storage Time and Donor Age With Endothelial Cell Density and Graft Adherence After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *JAMA ophthalmology* 2016;134:91–94.

77. Shilova, NF, Anisimova, NS, Livny, E und Malyugin, BE. Effect of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Graft Storage Time on Graft Elasticity. *Cornea* 2022;41:478–483.
78. Laaser, K, Bachmann, BO, Horn, FK, Schlötzer-Schrehardt, U, Cursiefen, C und Kruse, FE. Donor tissue culture conditions and outcome after descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2011;151:1007–1018.e2.
79. Pels, E, Beele, H und Claerhout, I. Eye bank issues: II. Preservation techniques: warm versus cold storage. *International ophthalmology* 2008;28:155–163.
80. Vekic, J, Zeljkovic, A, Stefanovic, A, Jelic-Ivanovic, Z und Spasojevic-Kalimanovska, V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* 2019;92:71–81.

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

3.1	Arbeitsschritte der Datenerhebung	23
4.1	Die Transplantatverlustrate aller Hornhauttransplantationen	31
4.2	Histogramm der Gründe für den Verlust von Transplantaten	33
4.3	Umgang mit drohendem Verlust	34
4.4	Verteilung der Verluste und drohenden Verluste der Fallgruppe	35
4.5	Odds Ratio	37
4.6	Verteilung der metrisch skalierten Variablen	38
4.7	Receiver Operating Characteristics	40

Tabellenverzeichnis

4.1	Gründe für Transplantattausch	30
4.2	Gründe für Transplantatverlust	32
4.3	Wichtige Merkmale der Fallgruppe und Kontrollgruppe	34
4.4	Ergebnisse der univariaten Analyse	36
4.5	Verlauf der Rückwärtselimination	39
4.6	Zusammenfassung des Modells	39
4.7	Klassifizierungstabelle	41



Fragebogen - Identifikation von Faktoren, die einen Transplantatverlust begünstigen

Transplantatbezeichnung
(HHB.-Nr., SEC etc.): _____

	Ja	Nein	Unbekannt
Lag jemals eine Krebserkrankung vor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War eine Niereninsuffizienz bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War ein Diabetes mellitus bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja: War dieser insulinabhängig ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War eine art. Hypertonie bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War eine Hyperlipidämie bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War der Spender übergewichtig ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja: War der BMI bekannt?	BMI: _____		
Lag ein Nikotinabusus vor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja: Sind die Pack Years angegeben?	PY: _____		
Lag ein Alkoholabusus vor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatte der Spender eine künstliche Linse ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte faxen Sie den ausgefüllten Fragebogen an 0221 478 3607

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!