

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz ML, FEBO

**Einfluss der Einführung des  
Qualitätsmanagementsystems  
auf die Verwerfungsrate und –gründe von  
menschlich organkultivierten Spendergewebe  
der LIONS Hornhautbank Saar-Lor-Lux,  
Trier/Westpfalz  
von 2006-2016**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes  
2022

vorgelegt von: Daniel Eugen Laun

geboren am: 09.07.1988 in Dortmund

Tag der Promotion: 18. Januar. 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Berthold Seitz

Mitberichterstatter: Prof. Matthias Werner Laschke

**Große Teile der vorliegenden medizinischen Dissertation wurden am 25.10.2020 in den „Klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde“ veröffentlicht [1].**

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis .....	IX
Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	2
1 Einleitung .....	3
1.1 Anatomie der Hornhaut .....	3
1.2 Immunologie der Hornhaut .....	6
1.3 Geschichte der Keratoplastik .....	6
1.4 Verfahren der Keratoplastik .....	9
1.4.1 Perforierende Keratoplastik (pKPL) .....	10
1.4.2 Lamelläre Keratoplastik .....	12
1.4.2.1 Anteriore lamelläre Keratoplastik .....	12
1.4.2.2 Posteriore lamelläre Keratoplastik .....	13
1.5 Lions-Hornhautbank .....	14
1.6 QM-System .....	15
1.7 Organ- und Gewebespende .....	16
1.8 Hornhautentnahme .....	18
1.9 Hornhautkultur .....	20
1.10 Untersuchung & Freigabe einer Hornhaut .....	22
1.11 Fragestellung und Zielsetzung .....	26
2 Material und Methoden .....	27
2.1 Studiendesign und Spender .....	27
2.2 Gruppeneinteilung .....	27
2.3 QM-System der Lions-Hornhautbank .....	27

2.4	Verwerfungsgründe.....	29
2.4.1	Verwerfung wegen Endothel .....	29
2.4.2	Verwerfung wegen Kontamination des Kulturmediums .....	29
2.4.3	Verwerfung wegen positiver Spenderserologie .....	30
2.4.4	Verwerfung wegen Narben .....	30
2.4.5	Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen .....	30
2.4.6	Verwerfung wegen technischer Ursachen.....	31
2.4.7	Verwerfung wegen Bindehautabstrich.....	31
2.5	Eignung der Hornhäute .....	31
2.6	Datenbank .....	32
2.7	Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	34
3	Ergebnisse .....	35
3.1	Spendercharakteristika .....	35
3.1.1	Spenderalter .....	35
3.1.2	Spendergeschlecht.....	36
3.2	Verwerfungsrate vor und nach Einführung des QM-Systems .....	36
3.3	Verwerfungsgründe vor und nach Einführung des QM-Systems .....	37
3.3.1	Verwerfung wegen Endothel .....	38
3.3.2	Verwerfung wegen Kontamination des Kulturmediums .....	39
3.3.3	Verwerfung wegen positiver Spenderserologie .....	40
3.3.4	Verwerfung wegen Narben .....	40
3.3.5	Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen .....	40
3.3.6	Verwerfung wegen technischer Ursachen.....	40
3.3.7	Verwerfung wegen Bindehautabstrich.....	41
3.4	Eignung .....	42
3.5	Art und Häufigkeit der Keratoplastiken.....	43
4	Diskussion.....	45
4.1	Einordnung der Verwerfungsrate im deutschen und internationalen Kontext....	46

4.2	Einfluss der Spendercharakteristika auf die Verwerfungsrate .....	47
4.3	Diskussion einzelner Verwerfungsgründe .....	48
4.3.1	Verwerfung wegen Endothel .....	48
4.3.2	Verwerfung wegen Kontamination des Kulturmediums oder wegen des Bindehautabstrichs .....	51
4.3.3	Verwerfung wegen positiver Spenderserologie .....	52
4.3.4	Verwerfung wegen Narben .....	53
4.3.5	Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen .....	53
4.3.6	Verwerfung wegen technischer Ursachen.....	54
4.4	Bedeutung des QM-Systems für die Verwerfungsraten .....	55
4.5	Eignung der Transplantate und Art der Keratoplastik .....	57
4.6	Limitationen der vorliegenden Studie.....	58
5	Schlussfolgerungen .....	60
6	Literaturverzeichnis .....	61
7	Danksagung.....	72
8	Lebenslauf des Autors.....	73
Anhang A	Entgegennahme- und Anonymisierungsprotokoll .....	74
Anhang B	Fremdanamneseprotokoll.....	75
Anhang C	Prüfprotokoll I.....	77
Anhang D	Hornhautentnahmeprotokoll .....	78
Anhang E	Hornhautspendeformular .....	79
Anhang F	Einverständniserklärung.....	80

**Abkürzungsverzeichnis**

AAO	American Academy of Ophthalmology
ACAID	Anterior chamber-associated immune deviation/Vorderkammer-assoziierte abweichende Immunantwort
ALK	Anterior lamellar keratoplasty
AMG	Arzneimittelgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
BIS	BIO Implant Services
BSS	Balanced salt solution
dpt	Dioptrien
DALK	Deep anterior lamellar keratoplasty
DGFG	Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
DSAEK	Descemet stripping automated endothelial keratoplasty
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
FKS	Fötale Kälberserum
GTS	Geführte Trepanssysteme
MEM	Minimal Essential Medium
MW	Mittelwert
QM	Qualitätsmanagement
QMV	Qualitätsmanagement-Verantwortliche
SD	Standard deviation/Standardabweichung
TPG	Transplantationsgesetz
Tx	Transplantat
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Einbau von Linse (Lens cristallina) und Hornhaut (Kornea) in den Augapfel [12] .....</i>	4
<i>Abbildung 2: Histologischer Aufbau der Hornhaut [5] .....</i>	5
<i>Abbildung 3: Eduard Konrad Zirm (1863-1944) [31] .....</i>	7
<i>Abbildung 4: Wladimir Filatov (1875–1956) [37] .....</i>	8
<i>Abbildung 5: Verfahren der Keratoplastik. (A) Aufbau der Hornhaut (B) Perforierende Keratoplastik (C) ALK (D) DALK (E) Posteriore endotheliale keratoplastik (F) Descemet-Membran endotheliale Keratoplastik [14] .....</i>	10
<i>Abbildung 6: Keratoplastik mit doppelläufiger Kreuzstichnaht nach Hoffmann [70] .....</i>	11
<i>Abbildung 7: Vorder- und Rückseite des bundesdeutschen Organspendeausweis [97] .....</i>	17
<i>Abbildung 8: Endothelzellzählung unterschiedlicher Art und Weise. A) Vergleichsmethode zu festen Mustern, B) Frame-Methode, C) Corner-Methode, D) Center-Methode [108] .....</i>	23
<i>Abbildung 9: Interface der Hornhautspender-Datenbank der LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz .....</i>	32
<i>Abbildung 10: Altersverteilung aller Hornhautspender vor Einführung des QM-Systems zwischen 2006 und 2010 .....</i>	35
<i>Abbildung 11: Altersverteilung aller Hornhautspender nach Einführung des QM-Systems zwischen 2011 und 2016 .....</i>	36
<i>Abbildung 12: Gesamtverwerfungsrate im Gruppenvergleich vor und nach Einführung des QM-Systems .....</i>	37
<i>Abbildung 13: Eignung der Spenderhornhäute für Keratoplastiken im Gruppenvergleich vor und nach Einführung des QM-Systems .....</i>	42
<i>Abbildung 14: Art und Häufigkeit der Keratoplastiken vor Einführung des QM-Systems zwischen 2006-2010 .....</i>	44
<i>Abbildung 15: Art und Häufigkeit der Keratoplastiken nach Einführung des QM-Systems zwischen 2011-2016 .....</i>	44



**Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Testkits für serologische Untersuchung .....</i>	19
<i>Tabelle 2: Zusammensetzung der Balanced Salt Solution .....</i>	23
<i>Tabelle 3: Neuerungen in Bezug auf die Prozesse und Abläufe in der LIONS- Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz, die durch das neu eingeführte zertifizierte QM-System im November 2010 stetig weiterentwickelt und verbessert wurden .....</i>	28
<i>Tabelle 4: Die einzelnen Verwerfungsgründe im Gruppenvergleich vor (2006-2010) und nach Einführung des QM-Systems (nach DIN EN ISO 9001:2008) (2011- 2016) .....</i>	37
<i>Tabelle 5: Vergleich der Spender-Endothelzelldichte nach 7 Tagen und bei Endbefundung für die zwei Gruppen vor und nach Einführung des QM- Systems sowie für das Gesamtkollektiv (Chi-Quadrat-Test nach Pearson) .....</i>	38
<i>Tabelle 6: Verworfenen Hornhäute wegen Endothel aufgeteilt nach Anzahl der Nekrosen auf beide Gruppen und die Grundgesamtheit (Chi-Quadrat-Test).....</i>	39

## **Zusammenfassung**

Hintergrund und Ziele: Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Einführung des QM-Systems (QM: Qualitätsmanagement, nach DIN EN ISO 9001:2008) auf die Verwerfungsrate und -gründe von Spendergewebe in einer Hornhautbank zu erforschen. Die Einführung des QM-Systems erfolgte im November 2010.

Material und Methoden: Die Verwerfungsrate und -gründe wurden retrospektiv für die Jahre 2006 bis 2016 in der LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) analysiert. 4140 Hornhäute von 2084 Spendern wurden einbezogen. 1640 Hornhäute entstammten der Zeit vor Einführung des zertifizierten QM-Systems und 2500 Hornhäute nach Einführung. Bei den analysierten Verwerfungsgründen handelte es sich um die Endothelqualität, Kontamination des Mediums und den positiven Bindehautabstrich. Die Daten der Spender und Hornhäute wurden aus klinikinternen Dokumenten und Systemen in eine Microsoft-Access-Datenbank übertragen und mittels SPSS statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Nach Einführung des QM-Systems sank die Verwerfungsrate von 50,1 auf 39,7% ( $p < 0,0001$ ). Vor der Einführung wurden 493 (30,1%) der Hornhäute aufgrund der Endothelqualität verworfen, nach der Einführung waren es 604 (24,2%) ( $p < 0,0001$ ). Aufgrund einer Kontamination wurden vor Einführung 173 (10,5%) Hornhäute und nach Einführung 124 (5,0%) verworfen ( $p < 0,0001$ ). Eine positive Spenderserologie führte vor Einführung des QM-Systems in 106 (6,5%) und nach Einführung in 135 (5,4%) Fällen zu einer Verwerfung ( $p = 0,155$ ). Wegen des Bindehautabstriches wurden vor Einführung 10 (0,6%) und nach Einführung 53 (2,1%) Hornhäute verworfen ( $p < 0,0001$ ).

Schlussfolgerung: Die Verwerfungsrate in der LIONS-Hornhautbank konnte nach Einführung des QM-Systems signifikant gesenkt werden. Durch vermehrte Mitarbeiterschulungen sowie durch einheitliche und höhere Standards des QM-Systems bezüglich Ablauf der Entnahme und Kultivierung konnte die Kontaminationsrate signifikant reduziert werden.

## **Abstract**

*Background and Purpose:* The aim of this study was to explore how the implementation of the quality management system (QM; according to DIN EN ISO 9001:2008) at the LIONS Eye Bank impacted the rate and reasons for discarding donated corneas. The QM system was introduced in November 2010.

*Material and Methods:* The rate of and reasons for discarding cornea tissues at the LIONS Eye Bank Saar-Lor-Lux, Trier/Western Palatinate from 2006 to 2016 were analysed retrospectively. 4,140 corneas from 2,084 donors were analysed. 1,640 corneas were processed before the QM system had been introduced and 2,500 corneas thereafter. Main reasons for discarding cornea tissues were endothelial quality, contamination of the medium and a positive conjunctival swab. The data was extracted from clinical files and data systems and transferred into a Microsoft Access database and analysed statistically with SPSS.

*Results:* Following the implementation of a QM system, the discard rate decreased significantly from 50.1% to 39.7% ( $p < 0.0001$ ). Prior to the implementation of the QM system, 493 (30.1%) cornea tissues had been discarded due to endothelial quality, while this number improved significantly to 604 (24.2%) after the QM system had been implemented ( $p < 0.0001$ ). Contamination was the reason for discarding tissue in 173 (10.5%) cases before implementation of the QM system, and in 124 (5.0%) cases thereafter ( $p < 0.0001$ ). Positive donor serology led to rejection in 106 (6.5%) cases before introduction of the QM system and in 135 (5.4%) cases after introduction ( $p = 0.155$ ). Positive conjunctival swab was the reason for discarding tissue in 10 (0.6%) cases before the QM system had been implemented, and in 53 (2.1 %) cases thereafter ( $p < 0.0001$ ).

*Conclusion:* Implementation of a QM system significantly reduced the rate of discarded donor tissue in the LIONS Eye Bank. Better management of contamination as a reason for discarding cornea tissues can be attributed to improved standards, protocols and training that are part of this QM system.

## 1 Einleitung

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit ca. 40 bis 50 Millionen Menschen blind und weitere 124 Millionen sind stark in ihrer Sehkraft beeinträchtigt [2–4]. Als WHO-Definition der Erblindung gilt eine Sehschärfe von unter 0,05 [5]. Die häufigsten Ursachen für eine Erblindung sind in Industrienationen die altersbedingte Makuladegeneration und der Katarakt. In Entwicklungsländern ist zusätzlich die Xerosis conjunctivae, bedingt durch Vitamin-A-Mangel, sowie die parasitäre Konjunktivitis als häufige Erblindungsursache zu nennen [5–7]. Eine Hornhauttransplantation sorgt unter Umständen nicht nur dafür, dass blinde Menschen wieder sehen können, sondern gewährleistet auch den Erhalt des Sehvermögens.

In Deutschland warten zahlreiche Patienten auf eine Hornhautspende, da die Nachfrage durch die zur Verfügung stehenden, für eine Keratoplastik geeigneten Hornhäute den Bedarf nicht deckt. Einer der Gründe für dieses Defizit in Spendergeweben ist die teilweise hohe Verwerfungsrate der kultivierten Hornhäute. Um die Bedeutung der Hornhautspende und einer angestrebten Reduzierung der Verwerfungsraten zu verdeutlichen, werden im Folgenden zunächst die Anatomie (siehe Kapitel 1.1) und die Immunologie (siehe Kapitel 1.2) der Hornhaut erläutert, gefolgt von einem historischen Überblick über die Keratoplastik (siehe Kapitel 1.3) und heutige Verfahren der Keratoplastik (siehe Kapitel 1.4). Anschließend wird die LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz vorgestellt (siehe Kapitel 1.5), gefolgt von einer Erläuterung des Qualitätsmanagements (siehe Kapitel 1.6) und einer Darstellung der Entnahme- und Kultivierungsschritte, sowie Freigabekriterien von Spendergeweben (siehe Kapitel 1.7 bis 1.10). Abschließend an die Einleitung werden die Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit beschrieben.

### 1.1 Anatomie der Hornhaut

Die Hornhaut (Kornea) bildet zusammen mit der Linse das optische System und ist mit ihrer Funktion als „Frontlinse“ des Auges für das Sehen von besonderer Bedeutung [8]. Ihr anatomischer Aufbau ist in *Abbildung 1* dargestellt. Zusammen mit der Lederhaut (Sklera) formt die durchsichtige Hornhaut die Hülle des Auges [5]. Die Hornhaut ist in die weiße derbe, bindegewebige Lederhaut eingepasst [5,8]. Zwischen Hornhaut und Lederhaut liegt die ca. 1 mm breite Übergangszone, der Limbus corneae [9].

Die Hornhaut besitzt mit 43 Dioptrien (dpt) eine im Vergleich zur Linse (20 dpt) und des restlichen Auges hohe Brechkraft, welche durch ihre Wölbung sowie die unterschiedlichen Brechungsindizes von Luft (1,0) und Hornhaut (1,33) zustande kommt [5]. Die Beschaffenheit

der Oberfläche und die Transparenz sind für die scharfe Darstellung des Gesehenen auf der Netzhaut von besonderer Bedeutung [5].

Die Hornhaut ist elliptisch geformt und besitzt einen Durchmesser von 10 bis 13 mm, sowie eine Dicke von 0,52 bis 0,55 mm im Zentrum und von 0,65 bis 0,67 mm in der Peripherie [5,9,10]. Der Hornhautdurchmesser eines Neugeborenen beträgt zwischen 8 und 10 mm und ist somit nur ca. 2 mm kleiner als der eines Erwachsenen [9]. Eine Mikrokornea entspricht einem Durchmesser von unter 10 mm und von einer Makrokornea wird bei einem Durchmesser von über 13 mm gesprochen [5]. Die Hornhaut wird durch freie Nervenendigungen des 1. Trigeminusastes, also dem Nervus ophthalmicus, sensibel innerviert [5]. Diese ausgeprägte Innervation führt bei Verletzungen der Hornhaut durch Fremdkörper oder einer Entzündung zu Schmerzen und einen krampfhaften Lidschluss [5]. Die Augenlider, als mechanischer Schutz, sowie die ausgeprägte Innervation dienen als Schutzmechanismen des Auges [5].

Eine gesunde Hornhaut besitzt keine Blut- oder Lymphgefäße, sie ist also komplett avaskulär [5,10,11]. Bei der Versorgung der Hornhaut mit Nährstoffen spielen von außen der Tränenfilm und der Sauerstoffgehalt der Luft, von der Seite das Randschlingennetz der Bindehautgefäße sowie von innen das Kammerwasser eine besondere Rolle [5].

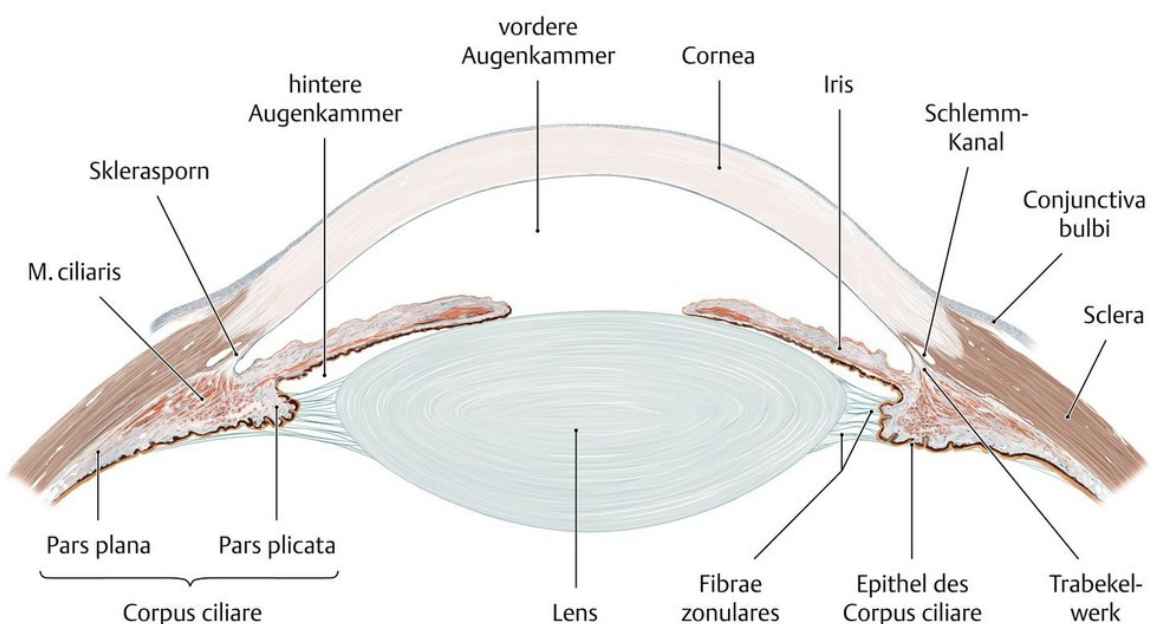


Abbildung 1: Einbau von Linse (Lens cristallina) und Hornhaut (Kornea) in den Augapfel [12]

Der histologische Aufbau der Hornhaut lässt sich von außen nach innen in fünf Schichten unterteilen (siehe *Abbildung 2*) [5]. Die Hornhautoberfläche bildet ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel. Die Basalzellen dieser Schicht sind fest mit der darunter liegenden Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) verankert [5,9]. Unterhalb der Bowman-Lamelle liegt das Hornhautstroma (Substantia propria corneae). Diese Schicht enthält keine Blut- oder

Lymphgefäße, sondern besteht vorwiegend aus Hornhautzellen (Keratozyten) und Hornhautlamellen (Kollagenfibrillen) [5,9]. Die Avaskularität des Hornhautstromas führt dazu, dass die Hornhaut eine immunologische Sonderstellung einnimmt (siehe Kapitel 1.2) [5,9,13,14].

Die nächste Schicht ist die Descemet-Membran (Lamina limitans posterior), die aus elastischen Fasern besteht und an die das einschichtige Hornhautendothel angrenzt [9]. Dieses besteht aus hexagonalen Zellen, die für die Transparenz der Hornhaut mitverantwortlich sind [9]. Das Hornhautendothel ist nicht regenerationsfähig, somit gelingt die Heilung von Defekten nur durch Zellvergrößerung unter Inkaufnahme von Funktionseinschränkungen [5,9]. Bei einer bereits bestehenden Schwäche des Endothels trübt das Stroma ein [9]. Die durchschnittliche Endothelzelldichte beträgt ca. 2.500 Zellen/mm<sup>2</sup>. Ab einer Endothelzelldichte von weniger als 700 Zellen/mm<sup>2</sup> wird von einer Endothelinsuffizienz gesprochen und die Hornhaut wird trüb [5].

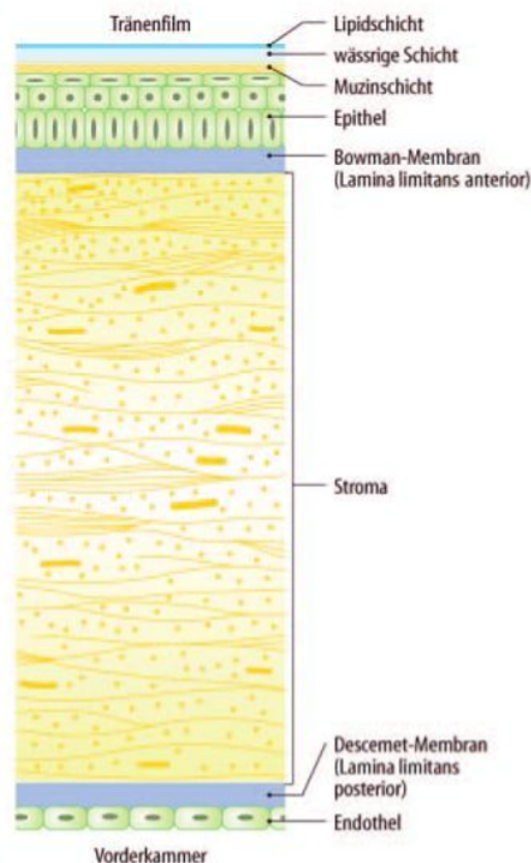


Abbildung 2: Histologischer Aufbau der Hornhaut [5]

Im Jahr 2013 wurde von Dua et al. eine sechste zur Hornhaut gehörende Schicht beschrieben. Diese Schicht wurde Dua-Schicht genannt und als eine azelluläre Schicht von ca. 15 µm Dicke vor der Descemet-Lamelle beschrieben [15]. Ihre Existenz und klinische Relevanz ist jedoch

aktuell noch Gegenstand weiterer Forschung und wird kontrovers diskutiert [16–18]. Im nachfolgenden Abschnitt wird auf die immunologische Bedeutung der Hornhaut eingegangen.

## **1.2 Immunologie der Hornhaut**

In den frühen 1950er-Jahren beschrieben Rupert Billingham und Sir Peter Medawar zum ersten Mal das immunologische Privileg der Hornhaut [19–21]. Damals wurde davon ausgegangen, dass die immunologische Sonderstellung in der Transplantationsmedizin auf eine Art immunologische Ignoranz zurückzuführen ist [22]. Etwa 50 Jahre später wurde der Grund für die außergewöhnlich niedrige Abstoßungsrate von Hornhauttransplantaten ermittelt. Diese ist zum einen durch das Fehlen von Blut- und Lymphgefäßen, der Blut-Retina-Schranke und der Blut-Kammerwasser-Schranke zu erklären, zum anderen durch die Vorderkammer-assoziierte abweichende Immunantwort (ACAID) [22–26]. Diese stellt eine veränderte Immunantwort dar, die dazu führt, dass Fremdkörper beim Eindringen ins Auge eine verzögerte antigenspezifische Hypersensitivitätsreaktion auslösen. Im Rahmen einer ACAID kommt es auch zu einer direkten Interaktion zwischen Auge und Milz sowie Thymus und Milz [23].

Ein Beweis für das immunologische Privileg ist die gute Ansprechrate von Hornhauttransplantaten, insbesondere bei Normalrisiko-Keratoplastiken [10]. Auch die Wahl des Verfahrens bei einer Keratoplastik spielt für die immunologische Abstoßungsreaktion eine Rolle. So hat sich gezeigt, dass bei einer tiefen anterioren, lamellären Keratoplastik eine endotheliale Immunreaktion gänzlich fehlt [13]. Im nachfolgenden Abschnitt wird näher auf die Geschichte der Keratoplastik und die Keratoplastik in der heutigen Zeit sowie kurz auf die Verfahren und Indikationen eingegangen.

## **1.3 Geschichte der Keratoplastik**

Der Begriff Keratoplastik umschreibt sowohl den operativen Ersatz der Hornhaut oder von Hornhautanteilen als auch modifizierende Eingriffe an der Hornhaut zur Korrektur der Brechkraft (Refraktion) [9]. Die Idee der Keratoplastik im Sinne einer Hornhauttransplantation reicht mehr als 200 Jahre zurück. Der französische Arzt G. Pellier de Quengsy (1751–1835) schlug bereits im Jahre 1789 in seinem Buch *Précis ou Cours d'Opérations sur la Chirurgie des Yeux* vor, eine getrübe Hornhaut mit einer künstlichen Hornhaut aus Glas zu ersetzen [27–30]. Im Jahre 1824 versuchte der deutsche Chirurg Franz Reisinger (1787–1855) eine Hornhauttransplantation an Tieren, jedoch ohne Erfolg. Die Versuche scheiterten zumeist aufgrund einer Infektion des Auges oder gar einer Sepsis [28,31,32]. Nichtsdestotrotz prägte Reisinger zu dieser Zeit den Begriff der Keratoplastik [29]. Im Jahr 1906 beschrieb der Wiener Arzt Eduard Konrad Zirm (1853–1944) (siehe Abbildung 3) die erste an einem Menschen

erfolgreich durchgeführte penetrierende Keratoplastik [33]. Damit war die menschliche Hornhaut das erste und seither das am häufigsten und erfolgreichsten transplantierte Gewebe [34,35]. Den Erfolg begründete Eduard Zirm mit der Verwendung einer menschlichen Hornhaut, der exakten Trepanation, der guten Fixierung des Transplantates, sowie einer streng aseptisch ablaufenden Operation. Die von ihm entwickelte Transplantation stellt bis zum heutigen Zeitpunkt einen Meilenstein in der Augenheilkunde dar, speziell in der Ophthalmochirurgie [31]. Eduard Zirm entnahm die Hornhaut von einem kurz vor der Operation enukleiertem Auge eines 11-jährigen Jungen und transplantierte diese dem 45-jährigen Landarbeiter Alois Glogar, der 1,5 Jahre vorher eine Verätzung beider Augen erlitt [29,36]. Rechtsseitig schlug die Operation fehl, jedoch blieb die linke Hornhaut postoperativ klar [29,33,36].



*Abbildung 3: Eduard Konrad Zirm (1863-1944) [31]*





Abbildung 4: Wladimir Filatov (1875–1956) [37]

Ein weiterer entscheidender Meilenstein in der Geschichte der Keratoplastik war die Transplantation der Hornhaut eines Verstorbenen. Dies gelang einige Jahre später, im Jahr 1927, Wladimir Filatov (1875-1956) aus Odessa in der Ukraine (siehe Abbildung 4). Filatov gelang auch der Nachweis, dass Hornhäute durch Vakuumtrocknung und Tiefkühlung länger konservierbar sind. Dies führte dazu, dass in den darauffolgenden Jahren mehr Transplantate zur Verfügung standen und sich die Keratoplastik weiter entwickeln konnte. Wladimir Filatov gilt daher als Erfinder der heutigen Hornhautbanken [29,38–41]. In den 1940er-Jahren profitierte die Keratoplastik von der Einführung verschiedener Antibiotika und lokaler sowie systemischer Steroide [36]. Die erste Hornhautbank moderner Art wurde 1944 von Richard Townley Paton (1901–1984) in New York gegründet [42]. Medizinische Geräte und Operationstechniken erfuhren in den 1950er-Jahren eine Weiterentwicklung und es kam zu Fortschritten im Bereich der Immunologie.

Als ein Vater der modernen Keratoplastik in Deutschland gilt Walther Löhlein (1882–1954). Er beschrieb im Jahr 1950, dass die postoperativen Ergebnisse von Hornhäuten bereits verstorbener Patienten gleichwertig seien mit Hornhäuten frisch enukleierter Bulbi [43,44]. Ein paar Jahre später, im Jahr 1953 beschrieb F. W. Stocker die Bedeutung von vitalen Endothelzellen für das postoperative Outcome. Seither richteten sich viele Bestrebungen auf den Erhalt dieser einlagigen Zellschicht [45,46].

Eine wahre Revolution in der Konservierung und damit auch in der Verfügbarkeit von Hornhäuten war die Veröffentlichung eines Kulturmediums im Jahr 1974 durch McCarey und Kaufmann, mit dem eine Konservierung von mehr als 48 Stunden bei 4 °C möglich war [47,48].

Im selben Jahr wurden die ersten Operationen mit organkultivierten Hornhäuten in den Vereinigten Staaten von Amerika und ab 1979 in Europa durchgeführt [29,49]. Diese Schritte der geschichtlichen Entwicklung der Keratoplastik gelten heute als Grundstein für die moderne Ära der Hornhauttransplantation [14,21,34,50].

Heutzutage finden in Deutschland ca. 7.300 Hornhauttransplantationen pro Jahr statt. Im Jahr 2016 waren es 2.944 perforierende Keratoplastiken, 212 anteriore und 4.169 posteriore lamelläre Keratoplastiken (gesamt: 7.325 Eingriffe) [51]. In den Vereinigten Staaten von Amerika werden pro Jahr ca. 35.000 bis 45.000 Keratoplastiken durchgeführt [13,14]. Im Jahr 2020 wurden 652 Hornhauttransplantationen an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar durchgeführt [52].

In den vergangenen 100 Jahren ist die Hornhauttransplantation somit zu der häufigsten durchgeführten Transplantation menschlichen Gewebes avanciert [34]. Dieser Erfolg beruht zum einen auf der guten strukturellen dezentralen Organisation von Hornhautbanken, zum anderen auf den sich stetig weiter entwickelnden Operationstechniken, auf dem neuesten Stand der Wissenschaft sowie neu entwickelten Medikamenten [53]. Trotz des Erfolges der Hornhauttransplantation und der Optimierung der Kultivierung in den vergangenen Jahren warten bundesweit noch immer 5.000 Menschen auf ein neues Transplantat [10,54]. Im Jahr 2018 standen in Homburg/Saar 375 Patienten auf der Warteliste für eine neue Hornhaut und die Nachfrage nach Spendergewebe steigt nicht nur im Saarland stetig [52,55].

#### **1.4 Verfahren der Keratoplastik**

Seit der Entwicklung durch Eduard Zirm stellt die perforierende Keratoplastik den Goldstandard der Hornhauttransplantation dar [11,56–59]. In den letzten Jahrzehnten haben jedoch immer mehr die lamellären Keratoplastiken Verbreitung gefunden. Hierzu zählen zum einen die posterioren lamellären Keratoplastiken DSAEK (*descemet stripping automated endothelial keratoplasty*) und DMEK (*descemet membrane endothelial keratoplasty*), zum anderen die (tiefe) anteriore lamelläre Keratoplastik ALK/DALK (*deep anterior lamellar keratoplasty*) (siehe Abbildung 5) [13,60,61]. In den nachfolgenden Abschnitten wird kurz auf die verschiedenen Verfahren der Keratoplastik und deren Indikationen eingegangen.

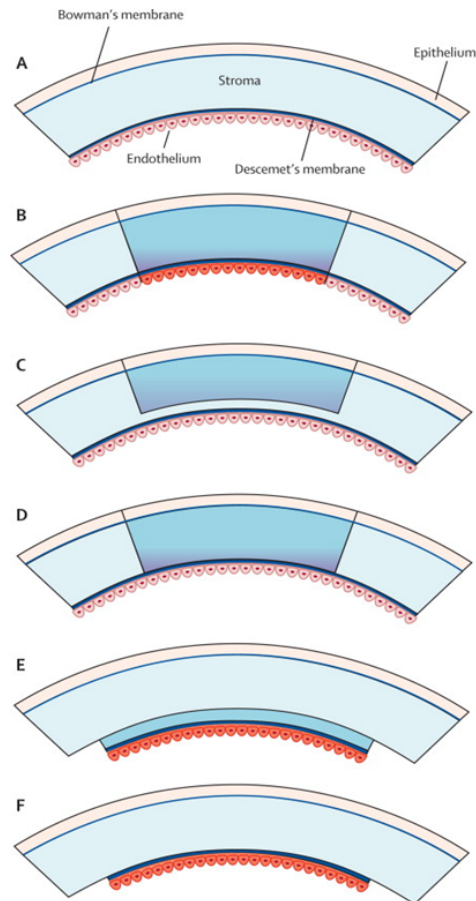


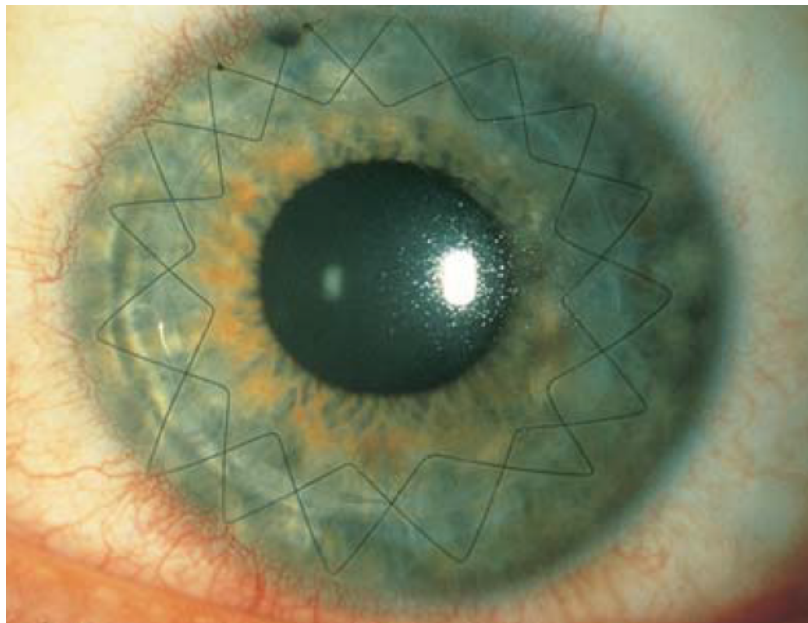
Abbildung 5: Verfahren der Keratoplastik. (A) Aufbau der Hornhaut (B) Perforierende Keratoplastik (C) Anterior lamellar keratoplasty (ALK) (D) Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) (E) Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) (F) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) [14]

#### 1.4.1 Perforierende Keratoplastik (pKPL)

Wie bereits erwähnt wurde, stellt die perforierende oder penetrierende Keratoplastik seit 1906 den Goldstandard unter den Keratoplastiken dar [11]. Bei der perforierenden Keratoplastik wird die Hornhaut in der gesamten Dicke, also mit Blick auf alle fünf Hornhautschichten (Hornhautepithel, Bowman-Lamelle, Hornhautstroma, Descemet-Membran, Endothel), transplantiert. Heutzutage wird das Transplantat (Tx) aus einer 16 mm großen Korneoskleralscheibe, die von der Hornhautbank bereitgestellt wird, mittels verschiedener Trepanationssysteme (Handtrepan, Motortrepan, geführte Trepanssysteme [GTS] oder Excimer-Laser) gewonnen [62,63]. Bei der mechanischen Trepanation sind zwei unterschiedliche Vorgehensarten möglich: entweder von endothelial oder von epithelial. Die häufigere Vorgehensweise ist von endothelial, da die Schnittkanten glatter und gleichmäßiger verlaufen sowie die Schädigung des Endothels relativ begrenzt ist [63,64]. Der Nachteil dieser Methode

ist der Effekt der gegensätzlichen Unterschneidung, der dazu führt, dass der Durchmesser des endothelialen Anteils der Spenderhornhaut kleiner ist als der des Anteils der epithelialen [63]. Die Trepanation von epithelial kann unter Verwendung einer künstlichen Vorderkammer mittels Hand-, Motortrepan oder dem „Geführten Trepan System“ nach Krumeich durchgeführt werden [62,65]. Ende der 1980er-Jahre wurde an der Universitätsaugenklinik in Erlangen der Excimer-Laser als nicht mechanische, berührungsfreie Trepanationsart entwickelt [66,67]. Der Excimer-Laser zeigte sich in der Vergangenheit den mechanischen Trepanationsarten auf Grund der präziseren Schnittführung und der postoperativen Ergebnisse überlegen.

Das Empfängerbett kann mittels GTS nach Krumeich, Handtrepan oder Hessburg-Barron-Trepan ausgestanzt werden [63,68]. Das Transplantat wird im Empfängerbett zuerst mittels acht Situationsnähten und anschließend bei intakter Bowman-Lamelle mit der doppelläufigen Kreuzstichnaht nach Hoffmann fixiert (siehe Abbildung 6) [63,69,70]. Als Nahtmaterial wird ein sehr dünner monofiler Nylonfaden der Stärke 10/0 verwendet [5,71]. Aufgrund des bradytrophen Hornhautstromas und der damit verbundenen langsamen Wundheilung können die Fäden postoperativ frühestens nach zwölf Monaten entfernt werden [5].



*Abbildung 6: Keratoplastik mit doppelläufiger Kreuzstichnaht nach Hoffmann [70]*

Die Indikation für eine perforierende Keratoplastik kann sich sowohl aus optischen als auch tektonischen Gründen ergeben [11]. Zu den optischen Indikationen zählen Hornhauttrübungen oder Wölbungsanomalien, wie z. B. der Keratokonus [11]. Das Ziel besteht dabei in der Wiederherstellung des Sehvermögens. Bei tektonischen Indikationen ist es das Ziel, Hornhautdefekte, wie z. B. perforierende Ulzerationen, zu decken [11,63,72].

Sollte eine perforierende Keratoplastik nicht als elektive Operation, sondern als ophthalmochirurgische Notoperation notwendig werden, wird von einer Keratoplastik à chaud gesprochen. Im Jahr 1950 beschrieben Franceschetti und Doret erstmals den Begriff Keratoplastik à chaud für eine Hornhauttransplantation, die bei akut entzündlichen Erkrankungen sowie Perforationen der Hornhaut durchgeführt wird [73,74].

## **1.4.2 Lamelläre Keratoplastik**

Die lamelläre Keratoplastik ist bereits seit der Publikation durch Mühlbauer im Jahr 1840 bekannt, jedoch erlebte sie in den letzten Jahren eine Renaissance [58,75–78]. Bei den lamellären Keratoplastiken wird, im Gegensatz zur pKPL, nur die erkrankte Schicht der Hornhaut transplantiert. Abhängig von der jeweils transplantierten Schicht wird zwischen einer anterioren und posterioren lamellären Keratoplastik unterschieden [14,76].

### **1.4.2.1 Anteriore lamelläre Keratoplastik**

Die anteriore lamelläre Keratoplastik lässt sich in zwei Verfahren differenzieren. Zum einen die normale ALK und zum anderen die DALK. Bei beiden Techniken wird lediglich der vordere Abschnitt der Hornhaut transplantiert und die Descemet-Membran und das Endothel werden belassen. Bei der ALK wird jedoch zusätzlich zur Descemet-Membran auch ein Teil des Stromas belassen. Der Nachteil dieser Technik sind die im Vergleich mit einer perforierenden Keratoplastik oder einer DALK deutlich schlechteren postoperativen Visusergebnisse. Aufgrund dieser Tatsache spielt die ALK in der medizinischen Praxis nur eine sehr untergeordnete Rolle [13,14,58,76].

Bei der DALK wird, im Gegensatz zur ALK, das gesamte Stroma ersetzt und es bleiben nur Descemet-Membran und Endothel erhalten [13,54,79]. Hierdurch werden die Interface-Reaktionen deutlich reduziert, was im Vergleich mit einer ALK in signifikant besseren Visusergebnissen resultiert [76]. In einer Analyse der American Academy of Ophthalmology (AAO) konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in den visuellen Ergebnissen von pKPL und DALK besteht [13,60]. Von besonderer Bedeutung für die visuellen Ergebnisse ist die exakte Trennung des Hornhautstromas von der Descemet-Membran. Die am häufigsten angewandte Technik hierfür ist die „Big bubble“-Technik nach Anwar aus dem Jahre 2002 [61]. Bei dieser Technik wird mittels Luftinjektion die Descemet-Membran vom Hornhautstroma getrennt [13,61]. Die Hauptindikationen für eine DALK sind der Keratokonus und stromale Hornhautdystrophien bei intaktem Empfängerendothel [13].

Ein Vorteil der DALK ist, dass aufgrund des Belassens des Empfängerendothels keine endothelialen Immunreaktionen auftreten [13,14]. Dies sorgt für eine deutlich längere

Lebensdauer des Transplantates [13]. Nachteile der DALK sind zum einen die extrem zeitaufwendige und technisch anspruchsvolle Operationsmethode, zum anderen die deutlich geringere Standardisierbarkeit der Operation im Vergleich zu einer pKPL [13,75]. Diese Umstände sorgen dafür, dass eine DALK in Deutschland lediglich an spezialisierten Hornhautzentren, wie z. B. der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar, durchgeführt wird.

#### **1.4.2.2 Posteriore lamelläre Keratoplastik**

Bei der posterioren lamellären Keratoplastik werden ausschließlich die hinteren Teile der Hornhaut, also Descemet-Membran und Endothel, ersetzt [80]. Ein solches Vorgehen bei einer Keratoplastik wurde von Tillet bereits im Jahr 1956 vorgeschlagen, jedoch waren die postoperativen Ergebnisse unbefriedigend [80,81]. Seit 1956 wurde die Technik weiter verfeinert und perfektioniert.

Die Hauptindikationen für die posteriore lamelläre Keratoplastik sind Endothelinsuffizienzen, wie z. B. die Fuchssche Endotheldystrophie, pseudophake bullöse Keratopathie oder ein Endothelversagen nach pKPL [80]. Aktuell werden überwiegend zwei minimalinvasive Arten der posterioren lamellären Keratoplastik durchgeführt, die DSAEK und die DMEK.

Ende der 1990er Jahre wurde die DSAEK erstmals von Melles et al. beschrieben [82]. Bei dieser Methode der Keratoplastik werden Hornhautendothel, Descemet-Membran und geringe Anteile von Hornhautstroma von einer Spenderhornhaut gewonnen und transplantiert. Dieser Vorgang erfolgt entweder manuell (DSEK) oder automatisiert mittels Mikrokeratom (DSAEK) [76,80,83–86]. Der Vorteil der DSAEK ist, dass die Wundheilung und der Visusanstieg besser sind als nach einer pKPL, jedoch ist der endgültig erreichte Visus im Vergleich oft leicht reduziert [57].

Eine Weiterentwicklung der DSAEK ist die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK), bei der lediglich die Descemet-Membran und das Endothel, jedoch ohne Stroma, transplantiert werden. Die Vorteile bei diesem Verfahren sind die deutlich besseren postoperativen Visusergebnisse im Vergleich mit einer DSAEK oder pKPL sowie die schnellere Rehabilitation und das Fehlen von immunologischen Transplantat-Reaktionen. Nachteilig an einer DMEK ist die komplexe und zeitaufwendige Operationsmethode [80,84,87].

Beide Operationsverfahren, also DSAEK und DMEK, können auch mit einer Katarakt-Operation als sogenannte Neo-Triple-Procedure (Triple-DMEK, Triple-DSAEK) durchgeführt werden [84,87,88].

Im nachfolgenden Abschnitt wird näher auf die Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz eingegangen.

### **1.5 Lions-Hornhautbank**

Die Idee einer Konservierung von Hornhäuten kam bereits früh im Jahre 1935 durch Wladimir Filatov auf, der damals erfolgreich ganze Bulbi in Glasbehältern bei 4 °C für 20 bis 56 Stunden konservierte [39,45]. Seither wurde die Konservierung von Hornhäuten stetig weiterentwickelt und verbessert.

Die weltweit erste Hornhautbank wurde im Jahre 1944 durch Richard Townley Paton (1901–1984) in New York gegründet [36,42]. Sein Ziel war es, die Qualität und die Anzahl an Hornhäuten zu steigern, um mehr Patienten die Möglichkeit einer Hornhauttransplantation anbieten zu können [36]. In den Vereinigten Staaten von Amerika entwickelte sich schnell ein Netzwerk an Hornhautbanken. In Deutschland wurde erst im Jahre 1981 in Hamburg die erste Hornhautbank durch Michael Böhnke gegründet [89].

Im Jahr 2000 wurde die Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz gegründet und ist seither Teil der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar. Sie ist eine von 26 Hornhautbanken deutschlandweit [90]. Das Ministerium für Gesundheit und Verbraucherschutz des Saarlandes führte im August 2010 in Kooperation mit dem Paul-Ehrlich-Institutes eine Inspektion der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz durch. Dies führte zu der Erteilung der Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe, zur Gewinnung von Gewebe erforderlichen Laboruntersuchungen sowie für die Verarbeitung, Konservierung und Lagerung von Geweben. Zu den Aufgaben der Hornhautbank zählen die Akquise und Konservierung von Spenderhornhäuten sowie Amnionmembranen zu Transplantations- und Forschungszwecken [91–93].

Die Hornhautbank besteht aus einem Büroraum, einem Labor für humane Hornhäute und einem Stauraum. Zur Geräteausstattung der Hornhautbank gehören drei Brutschränke (34,4 °C), zwei Kühlschränke (+3,0 °C), zwei Tiefkühlschränke (-22,0 °C/-80,0 °C), eine sterile Werkbank (Laminar-flow), eine Zentrifuge und eine Spaltlampe. Derzeit sind ein/e Assistenzarzt/-ärztin, zwei medizinisch-technische Assistenten/-innen sowie einer Pflegekraft ganztags beschäftigt. Aktueller Leiter der Hornhautbank ist Herr Professor Dr. med. Berthold Seitz. Die

stellvertretende Leiterin und Qualitätsmanagement-Verantwortliche (QMV) der Hornhautbank ist Frau Dr. med. Isabell Weinstein.

Zwischen der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz, den verschiedenen Instituten des Universitätsklinikums des Saarlandes und auf nationaler Ebene zu den Mitgliedshornhautbanken, der DGFG (Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation), dem BIS (Bio Implant Services) und der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation) besteht eine sehr enge Zusammenarbeit. Die Ziele der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz sind zum einen die Beseitigung des Versorgungsengpasses mit Hornhauttransplantaten sowie die Steigerung der Hornhauttransplantationen am Universitätsklinikum des Saarlandes.

Aktuell betragen in Deutschland die Kosten für Herstellung und Kultivierung pro transplantierbarer Hornhaut 1.950 Euro [92,94]. Die Finanzierung der Hornhautbank erfolgt zum Teil durch das Universitätsklinikum des Saarlandes und zum Teil durch Spenden des Lions-Clubs.

Im Jahr 2017 wurde eine neue Hornhautbank mit höchster Reinraumqualität mithilfe der Klaus-Faber-Stiftung in Höhe von 1.2 Millionen Euro bewilligt. Die Einweihung erfolgte am 19.02.2019. Die neue Hornhautbank wird auch in Zukunft Qualität entsprechend höchsten internationalen Standards gewährleisten. Die Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz (heute: Klaus-Faber-Zentrum für Hornhauterkrankungen KFZH, inklusive Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz) ist derzeit die drittgrößte Hornhautbank Deutschlands. Im nachfolgenden Abschnitt wird näher auf das Qualitätsmanagementsystem der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz näher eingegangen.

## **1.6 QM-System**

Für jede Hornhautbank in Deutschland wird in § 32 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) festgelegt, ein dokumentiertes QM-System nach den Prinzipien der „Guten Fachlichen Praxis“ zu verwenden und auf dem neuesten Stand zu halten [91].

Ein QM-System sorgt in der Augenheilkunde sowie im gesamten medizinischen Sektor, für eine optimale Patientenversorgung bei gleichzeitiger Kosteneffizienz [93,95]. Des Weiteren verbessert ein funktionierendes QM-System die strukturellen Arbeits- und Behandlungsabläufe sowie die Ergebnisse einer Klinik [95,96]. Zu den Grundsätzen eines QM-Systems zählen die Kundenorientierung, ein prozessorientierter Ansatz, die stetige Verbesserung der Gesamtleistung sowie das Einbeziehen von Personen [96]. Ein QM-System wird aktuell nach DIN EN ISO 9001:2015 zertifiziert. Die Zertifizierung beruht dabei auf deutschen (DIN),



europäischen (EN) und internationalen (ISO) Normen. Um dieses Zertifikat zu erhalten, muss eine externe Kommission überprüfen, ob ein QM-System erfolgreich eingeführt und umgesetzt wird [95,96].

Im November 2010 wurde die Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz durch ein zweistufiges Audit von der LGA InterCert Zertifizierungsgesellschaft GmbH nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert. In den Jahren 2011 und 2012 fanden durch die gleiche Firma zur Aufrechterhaltung der Zertifizierung Überwachungsaudits statt. Im Jahr 2013 und 2016 fand jeweils ein Re-Zertifizierungsaudit statt. Im Dezember 2012 erlangte die Hornhautbank zudem die „Genehmigung für Gewebezubereitungen gemäß § 21a Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG)“ durch das Paul-Ehrlich-Institut in Langen.

Im Jahr 2017 erfolgte die Umstellung auf die neue, aktuell gültige Norm DIN EN ISO 9001:2015. Das QM-System der Lions-Hornhautbank wird stetig weiterentwickelt, um dauerhaft den höchsten internationalen Standards zu entsprechen. Zur Überprüfung, Aufrechterhaltung und Verbesserung des QM-Systems sowie zur Optimierung der Abläufe und der Ergebnisqualität findet mindestens einmal jährlich ein internes Überwachungsaudit statt.

Die Einführung des QM-Systems im November 2010 war ausschlaggebend für die hier vorliegende Doktorarbeit. In der Arbeit wurde die Verwerfungsrate und -gründe vor und nach Einführung des QM-Systems vergleichend analysiert. Im nachfolgenden Abschnitt wird auf die Organ- und Gewebespende in Deutschland näher eingegangen.

## **1.7 Organ- und Gewebespende**

Seit 1997 wird in Deutschland die Spende sowie Transplantation von Organen und Gewebe durch das Transplantationsgesetz (TPG) geregelt. Es bestimmt den genauen Ablauf der Spende, der Entnahme und der Transplantation. Eine Voraussetzung für eine Organspende ist die Zustimmung der verstorbenen Person zu Lebzeiten. Diese kann entweder durch einen Organspendeausweis (siehe Abbildung 7), einer Einverständnisverklärung (siehe Anhang F) oder eine Patientenverfügung erteilt werden. Sollte keine Zustimmung erfolgt sein, werden die Angehörigen gebeten, eine Entscheidung im Sinne des Verstorbenen zu treffen [97,98]. Um also für eine Hornhautspende im Rahmen der vorliegenden Arbeit infrage zu kommen, mussten die potenziellen Spender zu Lebzeiten bzw. die Angehörigen nach dem Tod des Spenders entsprechend §§ 3 und 4 des Transplantationsgesetzes die Einwilligung zur Gewebespende erteilt haben. Im Falle einer Einwilligung durch die Angehörigen mussten diese nachweislich 2 Jahre vor dem Tod des Spenders mit diesem in Kontakt gestanden haben, wobei die Einwilligung eines einzelnen Angehörigen als hinreichend galt. Schon vor Spendereinwilligung

wurde mit Hilfe des Hornhautspendeformulars (siehe Anhang E) sowie des Spender-Fremdanamneseprotokolls die Spenderausschlusskriterien geprüft (siehe Anhang B).

The image shows two parts of the German organ donor card. The top part is the front side, which is orange and white. It features the title 'Organspendeausweis' and 'nach § 2 des Transplantationsgesetzes'. Below this are fields for 'Name, Vorname', 'Geburtsdatum', 'Straße', and 'PLZ, Wohnort'. It also includes the logo of the 'Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung' (BZgA) and the slogan 'Organspende schenkt Leben.' with a phone number '0800/90 40 400'. The bottom part is the back side, which is yellow and white. It contains a declaration: 'Für den Fall, dass nach meinem Tod eine Spende von Organen/Geweben zur Transplantation in Frage kommt, erkläre ich:'. There are five options with radio buttons: 'JA, ich gestatte, dass nach der ärztlichen Feststellung meines Todes meinem Körper Organe und Gewebe entnommen werden.', 'JA, ich gestatte dies, mit Ausnahme folgender Organe/Gewebe:', 'JA, ich gestatte dies, jedoch nur für folgende Organe/Gewebe:', 'NEIN, ich widerspreche einer Entnahme von Organen oder Geweben.', and 'Über JA oder NEIN soll dann folgende Person entscheiden:'. Below these are fields for 'Name, Vorname', 'Telefon', 'Straße', and 'PLZ, Wohnort'. At the bottom, there are fields for 'DATUM' and 'UNTERSCHRIFT'.

Abbildung 7: Vorder- und Rückseite des bundesdeutschen Organspendeausweis [97]

In Deutschland gilt seit November 2012 für Organ- und Gewebespenden die Entscheidungslösung. Diese sieht vor, dass eine Entnahme von Organen oder Geweben nur zulässig ist, wenn eine Zustimmung des Verstorbenen oder dessen Angehöriger vorliegt. Eine weitere Regelung, die z. B. in Luxemburg, Frankreich oder Österreich gilt, ist die Widerspruchslösung. Diese besagt, dass Organe entnommen werden dürfen, wenn die verstorbene Person nicht zu Lebzeiten ausdrücklich einer Spende widersprochen hat. Eine dritte Regelung ist die sogenannte Zustimmungslösung, bei der eine Organ- und Gewebeentnahme nur durchgeführt werden darf, wenn die verstorbene Person dieser zugestimmt hat. Diese Regelung gilt unter anderem in den Niederlanden oder auch in der Schweiz [55,97].

Die Hornhaut gehört laut Transplantationsgesetz zu den Geweben und nicht zu den Organen [98]. Im Jahr 2018 gab es insgesamt 955 Organspender/-innen, von denen 3.113 Organe entnommen wurden. Trotz der im Vergleich zu den Vorjahren leicht gestiegenen Zahl an

Spender/innen wurden allein im Jahr 2018 ca. 5.000 Personen auf die Warteliste für ein Organ gesetzt [97]. Die häufigste Organtransplantation ist mit 2.291 Nieren die Nierentransplantation. Die Hornhauttransplantation ist mit mehr als 9000 im Jahr in Deutschland die häufigste Gewebetransplantation [51]. Anders als bei einer Organspende, bei der eine Durchblutung zur Transplantation vorausgesetzt wird, ist dies bei der Hornhautspende nicht nötig. Hornhäute können deshalb bis zu 72 Stunden post mortem entnommen werden. Eine Hornhautspende ist somit anders als die Organspende unabhängig von der Hirntoddiagnostik [55,97].

Zusätzlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass es sich bei derartigen Eingriffen auch um ethisch sensible Praktiken handelt. Aufgrund der Tatsache, dass es vielmehr potenzielle Empfänger als Spender eines Hornhauttransplantats gibt, ist die Nachfrage nach transplantierbaren Geweben hoch. Angesichts dessen sind Unregelmäßigkeiten im Ablauf, wie beispielsweise bei der Aufdeckung von Transplantationsskandalen mit gravierenden Folgen für die Empfänger verbunden, da solche Skandale die Spendebereitschaft nachhaltig reduzieren. Ein funktionierendes QM-System kann vor diesem Hintergrund mit dazu beitragen, dass das Vertrauen der möglichen Spender in die Praxis der Organ- und Gewebetransplantation gestärkt und erhalten bleibt [99].

Im nachfolgenden Abschnitt wird näher auf die genauen Abläufe einer Hornhautentnahme eingegangen.

## **1.8 Hornhautentnahme**

Vor jeder postmortalen Gewebeentnahme muss der Tod des Spenders zweifelsfrei festgestellt worden sein. Vor der Hornhautentnahme muss neben der Todesursache, den absoluten Ausschlusskriterien, vor allem die Einwilligung zu einer Organspende überprüft werden [91]. Die Hornhautentnahme kann nach Einweisung in die Entnahmetechnik von jedem Mitarbeiter der Hornhautbank und ärztlichem Mitarbeiter der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar durchgeführt werden.

Eine Hornhautentnahme findet analog zu einem ophthalmochirurgischen Eingriff statt [91]. Als Entnahmetechnik kann entweder die gesamte Enukleation des Spenderauges oder die In-situ-Entnahme der korneoskleralen Scheibe durchgeführt werden [100]. Vor jeder Hornhautentnahme muss eine Blutentnahme mittels zwei Serum-Monovetten und zwei EDTA-Monovetten (Fa. Sarstedt) aus der A. femoralis oder A. subclavia zur Überprüfung der Serologie erfolgen. Gemäß Anlage 3 der Transplantationsgesetz-Gewebeverordnung müssen mindestens Tests auf HIV 1 und 2, auf Hepatitis B (HBsAg, Anti-HBc), auf Hepatitis C (Anti-

HVC, HCV-NAT, HCV-RNA) und Syphilis durchgeführt werden. Die folgende Tabelle 1 zeigt die serologischen Testverfahren, die durchgeführt wurden.

<b>Nachweis von</b>	<b>Testkit</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Bestellnummer</b>
<b>HBsAg</b>	HBsAg Qualitative II	Abbott/Architect	2G22
<b>Anti-HBc IgG</b>	Anti-HBc II	Abbott/Architect	8L44
<b>Anti-HCV Ak</b>	Anti-HCV	Abbott/Architect	6C37
<b>Anti-HIV-1/2 Ak, p24-Ag</b>	HIV Ag/Ab Comco COBAS AmpliPrep/COBAS	Abbott/Architect	4J27
<b>HCV-RNA</b>	TaqMan HCV Quantitative Test, Version 2.0	Roche	05532264190
<b>Antikörper gegen Treponema pallidum</b>	Serodia-TPPA	Fujirebio Inc.	201633, 396414

*Tabelle 1: Testkits für serologische Untersuchung*

Ohne eine durchgeführte Blutentnahme muss die Hornhaut verworfen werden. Des Weiteren müssen eine Spaltlampenuntersuchung beider Corneae sowie eine Fotodokumentation durchgeführt werden. Der Bindehautabstrich wird vor der Entnahme mit einem mit Amies überzogenen Tupfer (Transwab MW172, Medical Wire & Equipment Co (Bath) Ltd, Corsham, Wiltshire, England) an beiden Augen durchgeführt. Die anschließende Hautdesinfektion wird bei geschlossenen Augenlidern mittels Braunolspray (Braunol® 7,5%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) durchgeführt. Nach dem Anziehen der Operationshaube, dem Mundschutz und dem Operationskittel erfolgt die chirurgische Händedesinfektion mittels Sterilium (Sterilium® Virugard, Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland) und das Anziehen steriler Handschuhe. Für die Bindehautdesinfektion an beiden Augen dient eine Braunol-Lösung (Braunol® 1,25% PVP-Iod-Augenlösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Aufgrund der geringeren Kontaminationsrate bei längerer Einwirkzeit beträgt diese seit 2010 mindestens 5 min [101]. Anschließend wird die Bindehaut mit 500 ml NaCl 0,9% pro Auge ausgespült. Die Entnahme der Spenderhornhaut erfolgt unter sterilen Bedingungen mittels eines 15mm-Trepans. Danach wird die Korneoskleralscheibe mit einer gebogenen Hornhautschere ausgeschnitten und von der Uvea abgezogen. Anschließend erfolgt das Einbringen der Hornhaut in ein 4 °C kaltes Transportmedium (entspricht Kulturmedium II mit 2ml fetalem Kälberserum (FCS)) in einem Kunststoffbehälter (Rotilabo® Schraubdeckeldosen, Carl Roth GmbH + Co KG, Karlsruhe, Deutschland) für den Transport in

die Hornhautbank. Nach der Entnahme wird bei der gesamten Eukleation des Auges ein Glasauge eingesetzt und bei der korneoskleralen Scheibenexzision wird der Defekt mittels einer Kontaktlinse gedeckt [91,100]. Anschliessend werden die Lider mit Acryl-Klebstoff bzw. mit einer Lidnaht verschlossen. Gemäss § 6 des Transplantationsgesetzes ist der Leichnam des Organ- oder Gewebespenders in würdigem Zustand zur Bestattung zu übergeben [98].

Nach der Hornhautentnahme werden die entnommenen Proben durch technische Mitarbeiter der Hornhautbank in ein Kulturmedium eingesetzt und in einem Brutschrank bei 34 °C gelagert. Im nachfolgenden Abschnitt wird näher auf den Ablauf der Kultivierung eingegangen.

## **1.9 Hornhautkultur**

Bevor eine Hornhaut in Kultur genommen wird, muss das Entgegennahme- und Anonymisierungsprotokoll ausgefüllt werden. Hierbei erhält jeder Spender zur Rückverfolgung und Anonymisierung eine sogenannte Spendernummer (siehe Anhang A). Zusätzlich dokumentiert der zuständige Mitarbeiter der Hornhautbank die Spenderdaten (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Sterbedatum und -uhrzeit), die Todesursache, sowie Datum, Uhrzeit und Methode der Entnahme und den Linsenstatus (phak, pseudophak, aphak) auf dem Entnahmeprotokoll (siehe Anhang D). Des Weiteren werden die Beschriftungen, die makroskopische Unversehrtheit, die korrekten Transport- und Lagerbedingungen sowie das Vorliegen aller benötigten Proben kontrolliert. Die anschliessende Kultivierung wird in aller Regel durch einen technischen Mitarbeiter der Hornhautbank durchgeführt [91].

Zur Kultivierung von Spenderhornhäuten gibt es zwei verschiedene Arten: zum einen die Organkultur und zum anderen die Kurzzeitkultur (hypotherme Lagerung) [91]. Die hypotherme Kurzzeitkultur wurde 1974 erstmals von McCarey und Kaufmann beschrieben [47,48]. Heutzutage wird diese Art der Kultivierung überwiegend in den Vereinigten Staaten von Amerika praktiziert und hat sich dort als Methode der Wahl durchgesetzt. Bei dieser Lagerungsmethode werden die Hornhäute für 7 bis 10 Tage bei 4 °C in einem Optisol-Medium gelagert. Die Vorteile der Kurzzeitkultur sind zum einen die einfache Handhabung und die preisgünstige Ausstattung sowie zum anderen die nicht benötigte mikrobiologische Kontrolldiagnostik [102,103]. Die Nachteile der Kurzzeitkultur sind der nur schlecht wirksame antibiotische und antimykotische Schutz und die damit verbundene hohe Kontaminationsrate sowie der während der Kultivierung nicht beurteilbare Endothelzellverlust [102–104]. Auch wenn im Jahre 1976 von Doughman et al. die Organkultur erstmals in den Vereinigten Staaten von Amerika beschrieben wurde, so ist sie mittlerweile in Europa die Methode der Wahl [102,105]. In der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz wird auch ausschließlich

die Organkultur praktiziert. Diese Methode ist im Vergleich zur Kurzzeitkultur sehr zeitaufwendig, komplex und kostenintensiv [102].

Um die bestmöglichen Konservierungsbedingungen sicherzustellen, werden die Hornhäute in einem Kulturmedium, z. B. Minimal Essential Medium (MEM) mit 2-prozentigem Zusatz von FKS (fötale Kälberserum, Biochrom AG GmbH, Berlin, Deutschland) gelagert [102,106].

Zu Beginn der Kultivierung wird die Hornhaut vom Transportmedium ins Kulturmedium I (Zusammensetzung: 10% MEM-Earle's, 1% Penicillin/Streptomycin, 1% L-Glutamin, 1% Amphotericin B, 1,25% Hepes-Puffer, 2,93% NaHCO<sub>3</sub>, 82,82% steriles destilliertes Wasser; Hersteller: Biochrom AG GmbH, Berlin, Deutschland) in einer Laminar-Air-Flow-Einheit (Laminar-Air-Flow-Box, Spetec GmbH, Erding, Deutschland) umgesetzt. Dem Kulturmedium I werden zum einen 2 ml FKS pro 80ml Medium zugegeben sowie verschiedene Antibiotika und Antimykotika. Bei einer Organkultur beträgt die optimale Temperatur im Brutschrank  $34 \pm 4$  °C. Die maximale Dauer der Kultivierung beträgt bei Organkulturen 34 Tage, in aller Regel jedoch 12 bis 14 Tage und für die Kurzzeitkultur maximal 14 Tage [91,102,107]. Alle sieben Tage findet ein Wechsel des Medium I in der Laminar-Air-Flow-Einheit statt. Die Hornhaut wird frühestens sechs Tage präoperativ in der Lamina-Flow-Einheit in das Kulturmedium II (Zusammensetzung: enthält zusätzlich zu Medium I 6% Dextran) überführt. Nach einer Inkubationszeit von 12 Stunden (die sogenannte Entquellung) wird die Hornhaut erneut in eine hypotone BSS-Lösung eingebracht und das Endothel begutachtet.

Zusätzlich erfolgt täglich eine Überprüfung des Kulturmediums auf Anzeichen einer Kontamination des Mediums. Hierzu zählen unter anderem eine Veränderung der Farbe und Klarheit des Mediums. Beim Wechsel nach sieben Tagen wird eine Probe des Kulturmediums I und vor Transplantation eine weitere Probe des Kulturmediums II entnommen und mikrobiologisch im Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar auf Kontamination untersucht. Am siebten Kultivierungstag findet zusätzlich zur Überprüfung des Mediums auch eine Überprüfung des Endothels statt. Die Zellzählung des Endothels wird während der Kultivierung zweimal durchgeführt: einmal beim ersten Medium-I-Wechsel nach sieben Tagen und noch einmal nach Einbringen in das Kulturmedium II kurz vor der Transplantation.

Im nächsten Abschnitt wird näher auf die Vorgehensweise der Untersuchung des Endothels und Freigabe einer Hornhaut zur Transplantation eingegangen.

### **1.10 Untersuchung & Freigabe einer Hornhaut**

Wie bereits im vorherigen Kapitel 1.9 erwähnt, fanden während der Kultivierung regelmäßige Untersuchungen der Hornhaut statt. Diese dienten der Sicherung der Qualität an der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz gemäss den Kriterien für „Humane Augenhornhaut organkultiviert“ des Paul-Ehrlich Instituts. Die Untersuchung des Endothels und auch die spätere Freigabe der Hornhaut wurde durch erfahrenes Personal durchgeführt, das über die entsprechenden Qualifikationen verfügte. Beim für die Untersuchung und Freigabe zuständigen Personal handelte es sich daher entweder um technische Mitarbeiter oder Ärzte in Weiterbildung zum Facharzt für Augenheilkunde, die jeweils über hinlängliche Erfahrung in der Spenderhornhautbefundung verfügen mussten. Die Erfahrung in der Befundung von Spenderhornhäuten musste an der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz unter Aufsicht des Leiters oder seines Stellvertreters erworben werden. In anderen Fällen wurden diese Tätigkeiten von entsprechenden Fachärzten für Augenheilkunde durchgeführt.

Die Inspektion des Endothels erfolgte dabei in verschiedenen Phasen, wobei die Gewebe in der Regel zweimal begutachtet wurden: zuerst sieben Tage nach Inkulturnahme und im Rahmen der sogenannten Endbefundung (ca. 12 Stunden nach Entquellen im Kulturmedium II). Die Beurteilung nach der Entquellung ist am wichtigsten, da zu diesem Zeitpunkt die Entscheidung getroffen wird, ob das Hornhautendothel die notwendige Qualität für eine Transplantation aufweist.

Zur Beurteilung des Endothels zählen als wichtige Parameter neben der Endothelzelldichte auch die Endothelzellvitalität und Endothelzellmorphologie. Die Zellzählung des Endothels erfolgte spaltlampenmikroskopisch mit einem inversen Phasenkontrastmikroskop (Leica DM IL inverses Phasenkontrastmikroskop, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) und der dazugehörigen Software Robin Endothel Analyzer.

Die Endothelzellen der Spenderhornhäute sind nicht immer gleich gut darstellbar, daher werden die Hornhäute zur besseren Visualisierung der Zellen in eine hypotone Lösung (hypotone balanced salt solution/BSS, Apotheke des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland) gegeben. Die Zusammensetzung der Balanced Salt Solution ist in nachfolgender Tabelle 2 dargestellt.

Bestandteil	Masse [g]
Magnesiumchlorid-Hexhydrat	0,3
Calciumchlorid-Bishydrat	0,48
Kaliumchlorid	0,75
Natriumcitrat-Bishydrat	1,7
Natriumacetat-Trihydrat	3,9
Natriumchlorid reinst	4,9
Aqua	ad 1.000 ml

Tabelle 2: Zusammensetzung der Balanced Salt Solution

Um das Endothel durch die osmotische Wirkung nicht zu stark zu schädigen, wird die Hornhaut nicht länger als fünf Minuten in dieser Lösung belassen. Die Beurteilung der Endothelzelldichte erfolgt stets im Zentrum und in den vier peripheren Quadranten entweder nach der Frame-Methode, Corner-Methode oder Center-Methode (siehe *Abbildung 8*) [108]. Die Befundung obliegt stets erfahrenen Mitarbeitern der Hornhautbank und die geschätzte Endothelzelldichte wird auf dem Prüfprotokoll I (siehe Anhang C) dokumentiert.

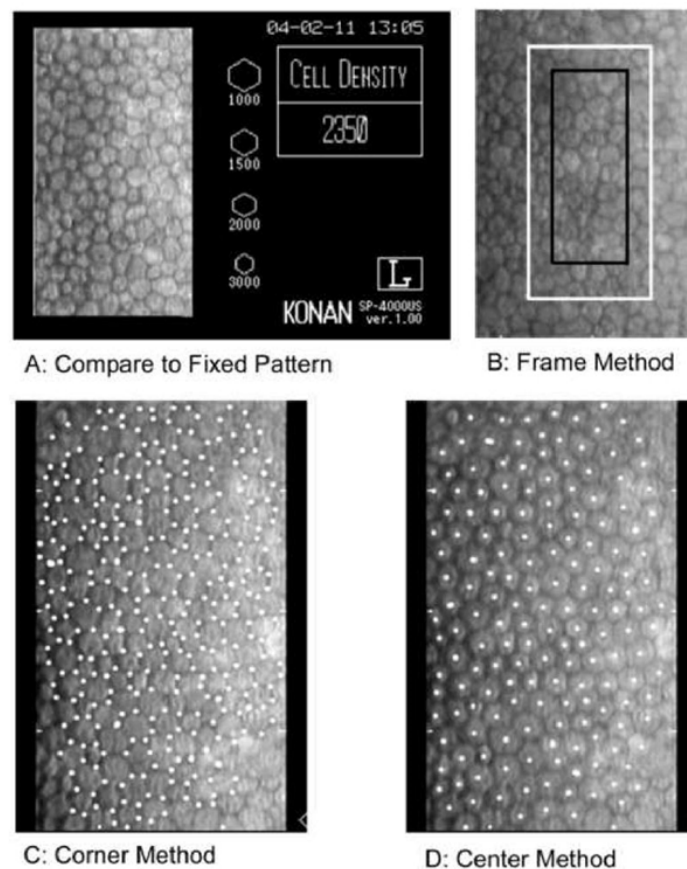


Abbildung 8: Endothelzellzählung unterschiedlicher Art und Weise. A) Vergleichsmethode zu festen Mustern, B) Frame-Methode, C) Corner-Methode, D) Center-Methode [108]



Neben der Evaluation der Endothelzellzahl erfolgt auch die Untersuchung der Endothelzellvitalität. Die Endothelzellvitalität und damit Qualität einer Hornhaut korreliert mit der Anzahl an Nekrosen. Dabei gilt je peripher und kleiner der Nekrosebereich und höher die Endothelzelldichte, desto unbedeutender der Nekrosebereich. Anschliessend wird der Nekrosebereich prozentual abgeschätzt und ebenfalls auf dem Prüfprotokoll I (siehe Anhang C) festgehalten. So führen grosse zentrale Mehrzellnekrosen und mehrere zusammenhängende Endothelzellgruppennekrosen häufig zu einer Aussortierung der Hornhaut. Ob jedoch eine Hornhaut auf Grund einer zu hohen Anzahl an Nekrosen verworfen oder für eine Notfallkeratoplastik *à chaud* verwendet wird, oblag der Beurteilung des ärztlichen Mitarbeiters. Ebenfalls relevant für die Freigabe und auch Eignung der Hornhaut ist die Endothelzellmorphologie. Eine normale Morphologie der Endothelzellen liegt bei einer Hexagonalität und jeweils gleichen Grösse vor. Im Laufe der Lagerung kommt es regelmässig zu einer geringfügigen Abweichung der Norm. Eine erhebliche Abweichung liegt bei einem ausgeprägten Pleomorphismus (Abweichung von der hexagonalen Struktur), einem ausgeprägten Polymegalismus (unterschiedliche Zellfläche), einer ausgeprägten Granulierung/Vakuolisierung oder Guttæ der Endothelzellen vor. Die Befundung über die Endothelzellmorphologie oblag auch hier dem ärztlichen Mitarbeiter und wurde auf dem Prüfprotokoll I (siehe Anhang C) dokumentiert.

Bevor eine Hornhaut einem geeigneten Empfänger zugeordnet und transplantiert wird müssen zur Sicherung der Qualität alle relevanten Parameter anhand der Prüfprotokolle kontrolliert werden und die Freigabe durch den ärztlichen Mitarbeiter erfolgen. Damit wird sichergestellt, dass alle Hornhäute den jeweiligen Qualitätsstandards und Bedürfnissen der Patienten entsprechen.

Eine Hornhaut, die für eine elektive perforierende Keratoplastik oder einer hinteren lamellären Keratoplastik freigegeben wird, muss zum einen eine Endothelzelldichte abzüglich der nekrotischen Areale von über 2.000 Zellen/mm<sup>2</sup> aufweisen, zum anderen darf sie keine relevante Stromnarbe oder Auffälligkeiten der Endothelzellmorphologie aufweisen [91]. Zur Verwendung im Rahmen einer notfallmäßigen Keratoplastik (Keratoplastik *à chaud*) können Hornhäute verwendet werden, die eine Endothelzellzahl von weniger als 2.000 Zellen/mm<sup>2</sup>, eine signifikante Stromnarbe oder Auffälligkeiten der Endothelzellmorphologie aufweisen, genutzt werden. Zur Verwerfung einer Hornhaut führen unter anderem zentral gelegene Stromatrübungen, zentrale Stromaverdünnungen, Guttæ der Endothelzellschicht oder eine Ablösung der Descemet-Membran [91,94]. Während vor der Einführung des QM-Systems die Grenze von 2.000 Endothelzellen pro mm<sup>2</sup> als Richtwert galt, wurde mit der Einführung die

Grenze von 2.000 Zellen pro mm<sup>2</sup> als kritisch festgelegt. Vormalig konnte von diesem Richtwert in Einzelfällen auch geringfügig abgewichen werden konnte, sodass auch Transplantate mit einer Endothelzellichte von knapp 2.000 Zellen pro mm<sup>2</sup> für eine reguläre Keratoplastik freigegeben werden konnten.

Wurde eine Hornhaut freigegeben wird jede Hornhaut anhand eines transparenten Verteilungssystem einem passenden Empfänger zugeordnet. Die Allokation der Hornhäute erfolgt mittels einer vordefinierten Reihenfolge, die durch das BIO Implant Services (BIS) festgelegt wurde. Priorisiert wurden Notfälle (z.B. Perforationen von Hornhautulzera), Kinder und sehr junge Patienten. Im Anschluss erfolgte die Allokation anhand einer Warteliste. Wenn der passende Empfänger gefunden ist, wurde dieser telefonisch informiert und die Operation, einer Operationsfähigkeit vorausgesetzt, geplant. In dringenden Fällen wurden Hornhäute, entweder notfallmässig oder über BIS, an externe Kliniken versandt, sofern diese nicht für eigene Notfälle benötigt wurden. Im nächsten Abschnitt wird das Ziel und die Fragestellung der vorliegenden Studie näher erläutert.

### **1.11 Fragestellung und Zielsetzung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Verwerfungsgründe und die Verwerfungsrate der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz an der Klinik für Augenheilkunde am UKS in Homburg/Saar im Zeitraum von 2006 bis 2016 zu erfassen und zu analysieren, insbesondere in Bezug auf das im November 2010 eingeführte zertifizierte QM-System. Konkret sollte ein Vergleich der Zeiträume vor und nach Einführung des QM-Systems angestellt werden, um die Fragestellung zu beantworten, ob ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem Einfluss auf die Verwerfungsgründe und Verwerfungsraten hat. Hieraus ergeben sich folgende Forschungsfragen für die vorliegende Arbeit:

1. Wie unterschied sich die Verwerfungsrate von Hornhäuten in der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz vor und nach der Einführung eines zertifizierten QM-Systems?
2. Beeinflusste die Einführung des QM-Systems in der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz die Häufigkeit des Auftretens einzelner Verwerfungsgründe?

Letztendlich sollten die Ergebnisse dazu beitragen, dass die Verwerfungsrate von Hornhäuten in der Zukunft weiter gesenkt wird, um den hohen Bedarf an Spendergeweben decken zu können. Die vorliegende Arbeit sollte auch dazu dienen, die wichtige Bedeutung eines funktionierenden QM-Systems in einer Hornhautbank hervorzuheben.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Spender**

Es wurde eine retrospektive Studie mit Daten von 2.083 Spendern bzw. 4.140 Hornhäuten aus dem Saarland, Rheinland-Pfalz, Lothringen und Luxemburg durchgeführt. Insgesamt entstammen 1.617 Spender aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes und 467 von externen Kliniken. Die Hornhautspende fand zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2016 statt.

### **2.2 Gruppeneinteilung**

Die insgesamt 2.083 Spender wurden nach dem Zeitpunkt der Spende vor oder nach der Einführung des QM-Systems in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe waren 829 Spender (39,8%), die vor der Einführung des QM-Systems gespendet hatten (Gruppe 1, zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2010). In der zweiten Gruppe waren 1.255 Spender (60,2%), deren Spende nach der Einführung des QM-Systems (Gruppe 2, zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2016) erfolgte. Es wurden insgesamt 4.140 Hornhäute erfasst, von denen 1.640 vor der Einführung des QM-Systems und 2.500 Hornhäute nach der Einführung des QM-Systems entnommen worden waren.

### **2.3 QM-System der Lions-Hornhautbank**

Mit der Einführung des zertifizierten QM-Systems im November 2010 in der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz kam es zu zahlreichen Neuerungen und Verbesserungen in den Abläufen, die teilweise bereits in der Einleitung dargestellt wurden (siehe Kapitel 1.5). Hervorzuheben sind an dieser Stelle noch einmal gesondert die Ablaufoptimierungen, die aufgrund des QM-Systems in den Bereichen Entnahme und Kultivierung vorgenommen wurden. Die folgende *Tabelle 3* fasst die wichtigsten Neuerungen durch das QM-System im Überblick zusammen.

<b>Prozess</b>	<b>Neuerung</b>
<b>Allgemein</b>	<p>Regelmäßige jährliche externe und interne Audits</p> <p>Strukturierte externe und interne Fortbildungen aller Hornhautbankmitarbeiter</p> <p>Verbesserung des Personalspiegels</p> <p>Teilnahme an einem Qualitätszirkel mit Vorlage eines Rechenschaftsberichts zur Verbesserung der Transparenz und der Zusammenarbeit mit der DSO mit dem Ziel der Steigerung der Entnahmezahlen</p> <p>Intensivierung der Öffentlichkeitsarbeit durch Teilnahme an einem gemeinsamen Fortbildungsangebot für alle Kliniken im UKS in Homburg/Saar zur Steigerung der Hornhautentnahmen</p> <p>Verbesserung der Infrastruktur und Ausstattung</p>
<b>Entnahme</b>	<p>Standardisierte Einarbeitung und Fortbildung der entnehmenden Assistenzärzte</p> <p>Einführung von Kammerwasserabstrichen</p> <p>Verbesserung der sterilen Arbeits- und Entnahmebedingungen</p> <p>Eine Verlängerung der Einwirkzeit der Joddesinfektion und NaCl-Spülung pro Auge</p>
<b>Kultivierung</b>	<p>Standardisierung und Festlegung der Testungen von Proben (Kulturmedien, Blutproben, Bindehautabstriche) durch die entsprechenden Institute des UKS in Homburg/Saar</p> <p>Überarbeitung und Verfeinerung der Freigabekriterien sowie Benennung einer verantwortlichen Person und deren Stellvertreter nach § 20b, c des Arzneimittelgesetzes zur Begutachtung und Freigabe einer Hornhaut</p> <p>Dokumentierte Geräteeinweisung sowie Gerätequalifizierung</p>

*Tabelle 3: Neuerungen in Bezug auf die Prozesse und Abläufe in der LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz, die durch das neu eingeführte zertifizierte QM-System im November 2010 stetig weiterentwickelt und verbessert wurden*

Eine grosse Neuerung, die mit der Implementierung des QM-Systems einherging, war die Durchführung von jährlichen externen und internen Audits. Die externen Überwachungsaudits werden durch die LGA InterCert GmbH, sowie dem Ministerium für Gesundheit und Verbraucherschutz des Saarlandes durchgeführt. Die internen Audits dienen zur Überprüfung, Aufrechterhaltung und Verbesserung des QM-Systems sowie zur Optimierung der Abläufe und Ergebnisqualität. Diese erfolgten durch einen internen Mitarbeiter der Augenklinik oder durch die Leitung des Qualitätsmanagements.

Mit Einführung des QM-Systems kam es zudem zu einer Intensivierung der Öffentlichkeitsarbeit zur Steigerung der Akzeptanz der Korneaspende in der Bevölkerung und

zu einem gemeinsamen Fortbildungsangebot für alle Kliniken des Universitätsklinikums des Saarlandes zur Steigerung der Hornhautentnahmen.

Weitere allgemeine Optimierungen waren die Verbesserung des Personalspiegels sowie der Infrastruktur und Ausstattung.

Im Ablauf der Entnahme kam es mit der Implementierung des QM-System zur Einführung einer standardisierten Einarbeitung und Fortbildung der entnehmenden Assistenzärzte. Die Einarbeitung sieht vor, dass alle ärztlichen Mitarbeiter zunächst bei drei Hornhautentnahmen assistieren und diese dann unter Anleitung drei Male selbst vornehmen. Auf diesem Wege gilt der neue Mitarbeiter als entsprechend eingewiesen und erhält einen Befähigungsnachweis für die eigenständige Entnahme.

Überdies wurden Maßnahmen ergriffen, mit denen eine Verbesserung der sterilen Arbeits- und Entnahmebedingungen erreicht werden sollte. Hierzu gehörte beispielsweise auch eine Verlängerung der Einwirkzeit der Joddesinfektion und NaCl-Spülung pro Auge.

Im Rahmen der Kultivierung erfolgte mit Einführung des QM-Systems eine Standardisierung und Festlegung von mit den Proben durchzuführenden Tests in Zusammenarbeit mit den entsprechenden Instituten des UKS in Homburg/Saar, was beispielsweise Kulturmedien, Blutproben oder Bindehautabstriche einschloss. Weiterhin kam es zu einer Überarbeitung und Verfeinerung der Freigabekriterien sowie der Benennung von verantwortlichen Personen und ihren Stellvertretern zur Begutachtung und Freigabe einer Hornhaut. Auch eine dokumentierte Geräteeinweisung sowie Gerätequalifizierung sollten im Rahmen des QM-Systems zu einer Verbesserung der Kultivierung beitragen.

## **2.4 Verwerfungsgründe**

### **2.4.1 Verwerfung wegen Endothel**

Eine unzureichende Endothelqualität damit „Verwerfung wegen Endothel“ wurde im Allgemeinen immer dann festgestellt, wenn eine Endothelzelldichte von weniger als 2.000 Zellen pro mm<sup>2</sup>, eine auffällige Endothelmorphologie oder ein zu hoher Zellverlust vorlag.

### **2.4.2 Verwerfung wegen Kontamination des Kulturmediums**

Eine Kontamination des Kulturmediums führte grundsätzlich zu einem Verwerfen des Transplantats. Um solche Kontaminationen zu ermitteln, wurde das Kulturmedium zu zwei definierten Zeitpunkten einer mikrobiologischen Analyse unterzogen; ergaben sich dabei Hinweise auf eine Belastung mit Keimen, die in einer Referenzliste geführt wurden, führte dies zur Verwerfung der Hornhaut. Zusätzliche Hinweise auf eine Kontamination des

Kulturmediums ergaben sich auch aus der optischen Prüfung des Mediums, beispielsweise wenn sich die Indikatorfarbe ungewöhnlich änderte oder Trübung des Kulturmediums festgestellt wurde.

#### **2.4.3 Verwerfung wegen positiver Spenderserologie**

Eine positive Spenderserologie wurde dann festgestellt, wenn eine Hepatitis-B-Infektion über das s-Antigen, den Antikörper C, den Antikörper S oder die Hepatitis-B-Virus-DNA ein Hinweis auf das Vorliegen einer Infektion erbracht werden konnte. Auch Infektionen mit dem HI-Virus und *Treponema pallidum* führten dazu, dass eine Hornhaut mit dem Prädikat „positive Spenderserologie“ verworfen wurde. Das Vorgehen zur Ermittlung der Spenderserologie ist in Kapitel 1.8 genauer dargestellt.

Transplantate wurden auch dann mit einem serologischen Verwerfungsgrund geführt, wenn eine infektionsserologische Untersuchung aufgrund eines Mangels an Spenderblut nicht erstellt werden konnte.

#### **2.4.4 Verwerfung wegen Narben**

Die Festlegung von Vernarbungen führte nicht automatisch zu einer Aussonderung des Transplantats, jedoch wurde die letztendliche Entscheidung über eine Verwerfung aus diesem Grund von den technischen oder ärztlichen Mitarbeitern der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz spätestens im Rahmen der Begutachtung vor der Freigabe getroffen. Neben einer Einstufung des Transplantats als „ungeeignet“ war dabei auch die Einstufung von Hornhäuten mit Narben als „Eignung à chaud“ oder „lamellär geeignet“ möglich, die jedoch von Lokalisation und Tiefe der Narbe abhängig war.

#### **2.4.5 Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen**

Zu den medizinischen Kontraindikationen zählten insbesondere nachträglich bekannt gewordene Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson. Weitere Gründe für eine Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen waren beispielsweise eine regelmäßige Blutproduktapplikation, Behandlungen mit Somatotropin, Impfungen mit einem Lebendimpfstoff (12 Wochen nach Tollwut, 4 Wochen nach anderen Impfungen), neurovirale Infektionen (z.B. Creutzfeld-Jakob), degenerative ZNS-Erkrankungen (Multiple Sklerose, Morbus Parkinson), Risikogruppen für HIV oder virale Hepatitis, sowie akute Lymphome und Leukämien. Diese wurden zwar im Rahmen des Fremdanamneseprotokolls erhoben (Anhang B), jedoch konnte es vorkommen, dass entsprechende Kontraindikationen erst im Verlauf der Kultur bekannt wurden, was spätestens bei der Endbegutachtung zu einer Verwerfung führte.

#### **2.4.6 Verwerfung wegen technischer Ursachen**

Zu den technischen Verwerfungsgründen, zählen Hornhäute, die aufgrund von Ereignissen im Operationssaal verworfen werden mussten oder bei denen es während der Präparation von lamellären Keratoplastiken zu Verlusten kam.

#### **2.4.7 Verwerfung wegen Bindehautabstrich**

Während des Entnahmeprozesses der Hornhäute wurden Bindehautabstriche vorgenommen, die an das Institut für Infektionsmedizin am UKS übersandt wurden. Vergleichbar mit der Analyse des Kulturmediums wurde doch eine differenzierte Mikroorganismusanalyse durchgeführt. Befand sich ein identifizierter Keim auf der entsprechenden Referenzliste führte dies automatisch zur Verwerfung des entsprechenden Transplantats.

### **2.5 Eignung der Hornhäute**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Eignung der Spendergewebe in vier verschiedenen Gruppen bewertet:

Zur ersten Eignungsgruppe („geeignet“) wurden Hornhäute gezählt, die ohne jegliche Einschränkung für Keratoplastikverfahren (perforierende und lamelläre Keratoplastiken) infrage kamen. In diese Gruppe wurden Spendergewebe eingestuft, wenn die Endothelzelldichte abzüglich nekrotischer Areale bei mehr als 2.000 Zellen pro mm<sup>2</sup> lag und weder signifikante Stromaauffälligkeiten noch bedeutsame Vernarbungen oder sonstige mikroskopisch nachweisbaren Defekte vorlagen.

Zur zweiten Gruppe („lamellär geeignet“, weiter differenziert in „vorne lamellär“ und „hinten lamellär“) zählten jene Spendergewebe, die aufgrund einer Einschränkung nicht für eine perforierende Keratoplastik infrage kamen. Als nur „vorne lamellär“ geeignet galten Hornhäute mit einer zu geringen Endothelzelldichte (weniger als 2.000 Zellen pro mm<sup>2</sup>) oder einer unzureichenden Endothelqualität aufgrund eines unregelmäßigen Zellbildes, Nekrosen oder einer auffälligen Zellmorphologie. Eine Hornhaut wurde als nur „lamellär hinten“ eingestuft, wenn zwar eine ausreichende Endothelzelldichte (mehr als 2.000 Zellen pro mm<sup>2</sup>) und keine Auffälligkeit der Endothelzellmorphologie gegeben war, aber eine relevante Narbe festgestellt wurde.

In die dritte Gruppe („Eignung à chaud“) wurden diejenigen Spendergewebe eingeordnet, die aufgrund einer zu geringen Endothelzellzahl oder einer relevanten Narbe lediglich für eine Notfallkeratoplastik à chaud und daher nicht für ein perforierendes oder lamelläres Verfahren infrage kamen.



Die letzte Gruppe („ungeeignet“) umfasste Gewebe, bei denen die Verwendung für eine Keratoplastik aufgrund von Verwerfungsgründen nicht erwogen wurde (siehe Kapitel 2.4).

Die Eignung wurde auf dem Prüfprotokoll (siehe Anhang C) dokumentiert.

## 2.6 Datenbank

Insgesamt wurden 2083 Spender aus dem UKS und den kooperierenden externen Kliniken erfasst. Die erhobenen Daten der Spender und Hornhäute wurden zum einen aus klinikinternen Dokumenten (Entnahmeprotokoll, Prüfprotokoll, Berichte der Virologie und Mikrobiologie) sowie dem klinikinternen SAP-System und dem Hornhautbankspezifischen Cornea-Programm entnommen. Die Dateneingabe erfolgte durch zwei Doktoranden (Frau Kristina Kramp und Herr Daniel Laun) der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar. Die Daten wurden in eine Microsoft Access Datenbank übertragen und ausgewertet. Die nachfolgende Abbildung zeigt einen Screenshot des Datenbank-Interface.

Abbildung 9: Interface der Hornhautspender-Datenbank der LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz

Die Datenbank war in zwei Bereiche aufgeteilt. Der obere Bereich für die spenderspezifischen Daten und der untere Bereich, der für beide Hornhäute (rechts/links) identisch aufgeteilt wurde, für die Daten der jeweiligen Hornhaut.

Die jeweiligen Spender wurden anonymisiert mit einer Spendernummer geführt. Im Rahmen der allgemeinen Dokumentation wurde mit Hilfe des Hornhautentnahmeprotokolls (siehe Anhang D), dem Hornhautspendeformular (siehe Anhang E) und dem

Spenderfremdanamneseprotokoll (siehe Anhang B) das Geburts- und Todesdatum des Spenders hinterlegt, das Geschlecht, die Todesursache (unterschieden in kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer, respiratorischer Ursache sowie Krebs, Trauma, Sepsis Intoxikation, Infektion, Multiorganversagen und Andere) etwaige Vorerkrankungen wie beispielsweise Diabetes oder Hypertonie und, im Falle einer Krebserkrankung, enthält der Datensatz Angaben, ob der Spender Zytostatika oder Bestrahlungstherapien erhalten hatte. Überdies wurden spenderspezifisch die jeweiligen Ergebnisse der serologischen Untersuchungen erfasst.

Hornhautspezifisch wurde das Datum der Inkulturnahme in das Medium II und bei einer Verwerfung oder Transplantation der Hornhaut das jeweilige Datum eingetragen. Zudem wurde die Eignung der Transplantate dokumentiert, wobei in der Datenbank die Auswahl zwischen den vier Eignungsgruppen „geeignet“, „lamellär geeignet“ aufgeteilt in vorne und hinten, „à chaud“ (mit der jeweiligen Ursache ob wegen des Endothels, der Narbe oder sonstiges) und „ungeeignet“ hinterlegt werden konnte. Ebenfalls enthält die Datenbank Informationen zu den Gründen, aus denen Hornhäute verworfen wurden, wobei die Auswahl zwischen den bereits in Kapitel 2.4 dargestellten sieben Verwerfungsgründen bestand sowie dem Linsenstatus (phak, aphak oder pseudophak).

Zusätzlich wurden die im Prüfprotokoll dokumentierten Ergebnisse der Befundung nach sieben Tagen und der Endbefundung in die Datenbank aufgenommen, wobei ebenfalls die spaltlampenmikroskopisch ermittelten Charakteristika wie Vernarbungen (klassifiziert als „irrelevant“ und „relevant“), Nekrosen, kristalline Auflagerungen, Regelmäßigkeit des Zellbildes und morphologisch auffällige Zellen, erfasst wurden. Im Falle der Nekrosen wurde überdies deren Ausmaß notiert (keine, <3%, 3–5%, 5–10%, >10%). Ebenfalls wurden Informationen zu den mikrobiologischen Untersuchungen der Bindehaut- und Kammerwasserabstriche und der Kulturmedien zusammen mit der Art des identifizierten Keims hinterlegt.

Ferner wurde die Verwendung der Hornhaut im Sinne der Art des Keratoplastikverfahrens dokumentiert. Die möglichen Auswahloptionen der Art des Keratoplastikverfahrens waren (Excimer-KPL, Femto-KPL, DALK-Excimer, DMEK, DSAEK, GTS, Barron-Trepanation, Hand-Trepanation und Motor-Trepanation). Im Falle einer Notfallkeratoplastik „à chaud“ oder einer Triple-Operation (kombinierte Transplantation mit Linsenoperation) wurde dies ebenfalls in einem binären Feld eingetragen. Im nächsten Kapitel wird näher auf die Datenverarbeitung und statistische Auswertung der Studie eingegangen.

## 2.7 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Zur Datenerfassung, statistischen und deskriptiven Auswertung, Grafik- und Diagramm-erstellung wurden folgende Auswertungsprogramme verwendet:

- Microsoft Word 2019           Microsoft Corp., Redmond, USA
- Microsoft Excel 2019        Microsoft Corp., Redmond, USA
- Microsoft Access 2019       Microsoft Corp., Redmond, USA
- SPSS Statistics 20.0         IBM, New York, USA
- Mendeley 1.19.4             Elsevier, Amsterdam, NL

Die Datenauswertung und Grafikerstellung wurde mit Microsoft Excel 2019 und SPSS 20.0 durchgeführt. Zur Erstellung der Quellennachweise und der Bibliografie wurde Mendeley 1.19.4 verwendet.

Die erhobenen Daten wurden in Bezug auf die Fragestellung statistisch ausgewertet. Anfänglich wurde eine rein deskriptive Statistik anhand der spender- und hornhautbezogenen Daten und Häufigkeiten erhoben. Für den Gruppenvergleich wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson dient dazu, zwei dichotome Merkmale auf deren stochastische Unabhängigkeit voneinander zu prüfen. Dies wurde mittels zweiseitiger Gegenhypothesen geprüft und die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angegeben. Ein signifikanter Unterschied bestand bei einem p-Wert  $< 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Spendercharakteristika

##### 3.1.1 Spenderalter

Das Durchschnittsalter aller Spender lag bei 70,3 Jahren ( $\pm 15,0$  Jahre, Median = 73 Jahre, Minimum = 3 Jahre, Maximum = 101 Jahre). Das Spenderalter wurde in vier Kategorien aufgeteilt, unter 40 Jahre, 40 bis 59 Jahre, 60 bis 79 Jahre und 80 Jahre oder älter. In der Gruppe 1 vor Einführung des QM-Systems waren 4,9 % der Spender unter 40 Jahre alt, 19,8% zwischen 40 und 59 Jahre, 47,8% zwischen 60 und 79 Jahre und 27,5% 80 Jahre oder älter (siehe *Abbildung 10*). Das Durchschnittsalter lag bei 68,9 Jahren ( $\pm 15,4$  Jahre, Median = 71 Jahre, Minimum = 14 Jahre, Maximum = 101 Jahre). In Gruppe 2 nach Einführung des QM-Systems waren 3,6% der Spender unter 40 Jahre, 16,2% zwischen 40 und 59 Jahre, 47,6% zwischen 60 und 79 Jahre und 32,6% über 80 Jahre (siehe *Abbildung 11*). In dieser Gruppe 2 betrug das Durchschnittsalter 71,2 Jahre ( $\pm 14,8$  Jahre, Median = 74 Jahre, Minimum = 3 Jahre, Maximum = 99 Jahre).

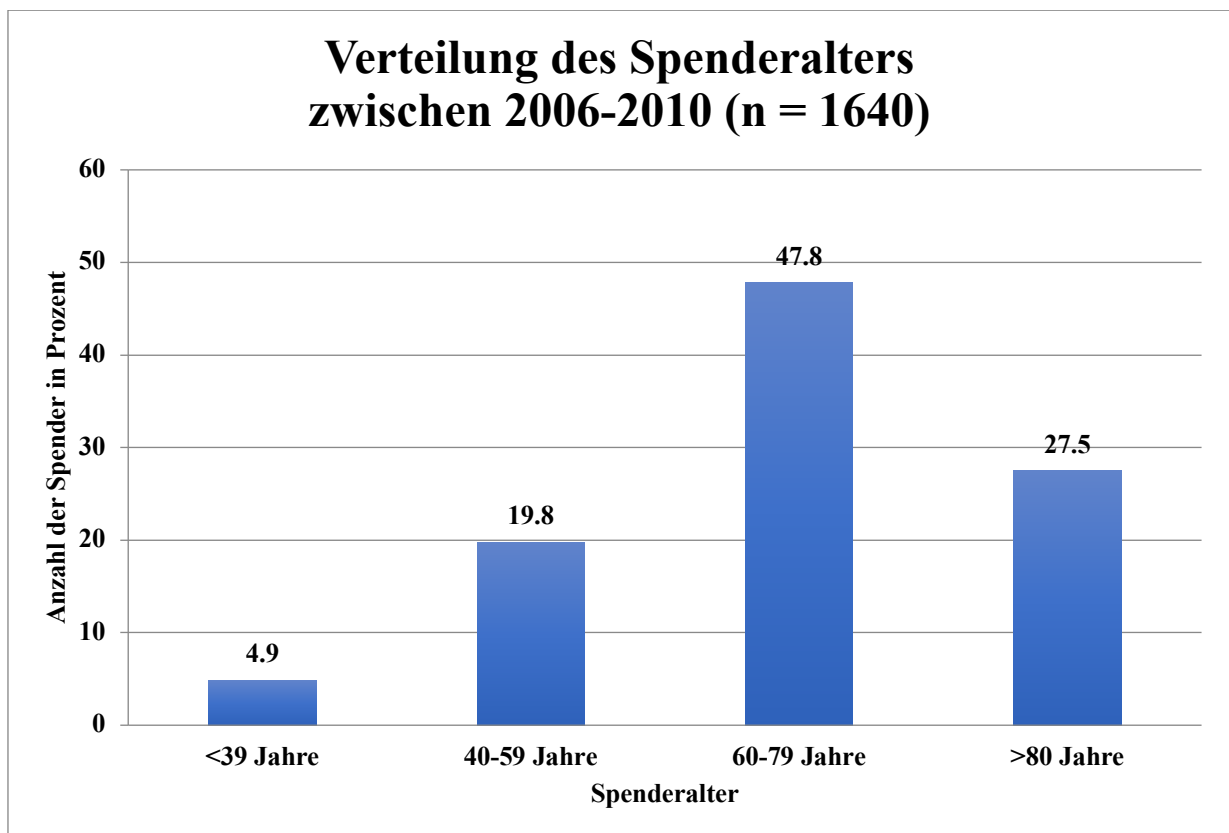


Abbildung 10: Altersverteilung aller Hornhautspender vor Einführung des QM-Systems zwischen 2006 und 2010

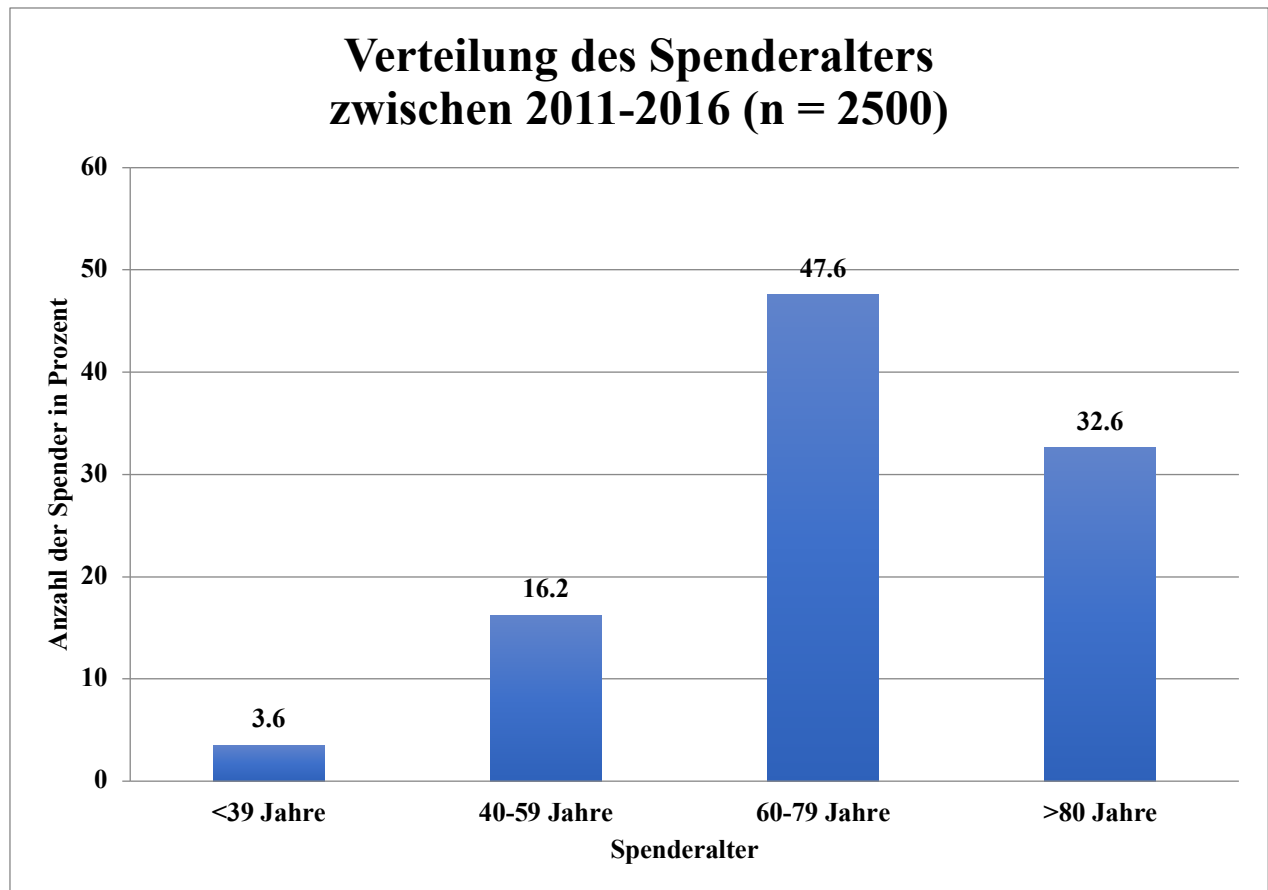


Abbildung 11: Altersverteilung aller Hornhautspender nach Einführung des QM-Systems zwischen 2011 und 2016

### 3.1.2 Spendergeschlecht

Von den insgesamt 2.083 Spendern waren 1.183 (56,8%) männlich und 901 (43,2%) weiblich. In Gruppe 1 waren 468 (56,5%) männlich und 361 (43,5%) weiblich, in Gruppe 2 gab es 715 männliche (57,0%) und 540 weibliche (43,0%) Spender.

### 3.2 Verwerfungsrate vor und nach Einführung des QM-Systems

Die Verwerfungsrate lag insgesamt bei 1.814 (43,8%) Hornhäuten. In *Abbildung 12* sind die Gesamtverwerfungsraten der beiden Gruppen gegenübergestellt. In Gruppe 1 wurden 822 (50,1%) Hornhäute verworfen, in Gruppe 2 waren es 992 (39,7%) Hornhäute. Dies zeigt nach statistischer Analyse mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine signifikante Reduzierung der Verwerfungsrate um 10,4% durch Einführung des QM-Systems im Rahmen eines Chi-Quadrat-Tests ( $p < 0,0001$ ).

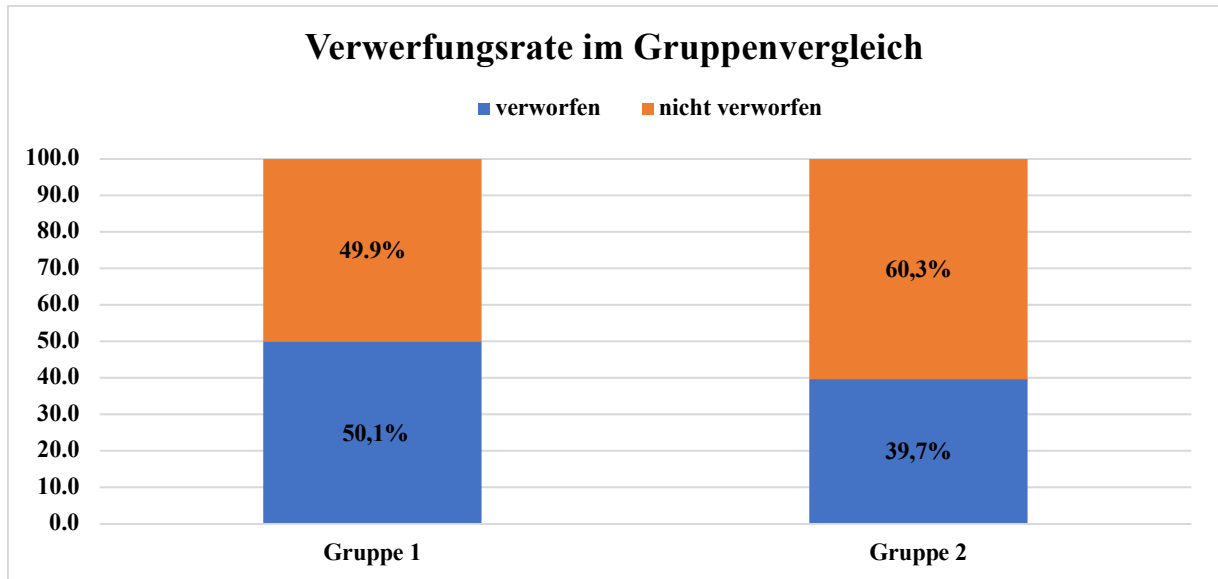


Abbildung 12: Gesamtverwerfungsrates im Gruppenvergleich vor und nach Einführung des QM-Systems

### 3.3 Verwerfungsgründe vor und nach Einführung des QM-Systems

In *Tabelle 4* sind die einzelnen Verwerfungsgründe und Verwerfungsrates beider Gruppen vor und nach Einführung des QM-Systems und des Gesamtkollektivs dargestellt. Insgesamt war bei 1.741 (42,1%) Hornhäuten lediglich ein Verwerfungsgrund, bei 87 (2,1%) Hornhäuten zwei Verwerfungsgründe und in einem Fall sogar drei Verwerfungsgründe ursächlich für eine Verwerfung.

Verwerfungsgrund	Gruppe 1 (2006-2010)	Gruppe 2 (2011-2016)	Gesamt	p-Wert (Chi-Quadrat)
Endothelqualität	n= 493 (30,1%)	n= 604 (24,2%) ↓	1097	p < 0,0001
Kontamination	n= 173 (10,5%)	n= 124 (5,0%) ↓	297	p < 0,0001
Serologie	n= 106 (6,5%)	n= 135 (5,4%) =	241	p = 0,155
Narben	n= 46 (2,8%)	n= 76 (3,0%) =	122	p = 0,708
Kontraindikationen	n= 14 (0,9%)	n= 39 (1,6%) ↑	53	p < 0,05
Technische Ursachen	n= 13 (0,8%)	n= 32 (1,3%) =	45	p = 0,168
Bindehautabstrich	n= 10 (0,6%)	n= 53 (2,1%) ↑	63	p < 0,0001

Tabelle 4: Die einzelnen Verwerfungsgründe im Gruppenvergleich vor (2006-2010) und nach Einführung des QM-Systems (nach DIN EN ISO 9001:2008) (2011-2016)

### 3.3.1 Verwerfung wegen Endothel

Der häufigste Verwerfungsgrund war mit 1.097 (26,5%) Hornhäuten die Endothelzelldichte bzw. die Endothelqualität. Vor Einführung des QM-Systems wurden 493 (30,1%) Hornhäute und nach Einführung 604 (24,2%) Hornhäute aufgrund der Endothelqualität verworfen. Es zeigte sich statistisch mittels Chi-Quadrat-Test eine signifikante Reduzierung der Verwerfung wegen Endothel ( $p < 0.0001$ ).

In *Tabelle 5* ist die Endothelzelldichte aller Spender sowie aufgeteilt auf beide Zeiträume nach sieben Tagen und bei Endbefundung aufgeführt.

In Gruppe 1, vor Einführung des QM-Systems, lag die Endothelzelldichte nach sieben Tagen zwischen 666 Zellen/mm<sup>2</sup> und 3.466 Zellen/mm<sup>2</sup>, bei einem Mittelwert von  $2.268 \pm 394$  Zellen/mm<sup>2</sup> (Mittelwert/MW  $\pm$  Standardabweichung/SD) und einem Median von 2.311 Zellen/mm<sup>2</sup>. Bei Endbefundung betrug die Endothelzelldichte zwischen 690 Zellen/mm<sup>2</sup> und 3.635 Zellen/mm<sup>2</sup>, bei einem Mittelwert von  $2.354 \pm 435$  Zellen/mm<sup>2</sup> und einem Median von 2.400 Zellen/mm<sup>2</sup>. Nach Einführung des QM-Systems (2011-2016) betrug die Endothelzelldichte nach sieben Tagen zwischen 1000 Zellen/mm<sup>2</sup> und 3.300 Zellen/mm<sup>2</sup>, bei einem Mittelwert von  $2.183 \pm 314$  Zellen/mm<sup>2</sup> und einem Median von 2.200 Zellen/mm<sup>2</sup>.

Im Rahmen der statistischen Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Endothelzelldichte nach sieben Tagen nach Einführung des QM-Systems ( $p < 0,0001$ ). Die Endothelzelldichte bei Endbefund zeigte keine signifikante Veränderung im Vergleich beider Zeiträume.

	Endothelzelldichte [Zellen/mm <sup>2</sup> ]			
	Nach 7 Tagen		Bei Endbefundung	
<b>Gruppe 1 (2006-2010)</b>	n	1.287	n	982
	MW $\pm$ SD	$2.268 \pm 394$	MW $\pm$ SD	$2.183 \pm 314$
	Med.	2.311	Med.	2.200
	Wertebereich	666-3.466	Wertebereich	1.000-3.300
<b>Gruppe 2 (2011-2016)</b>	n	2.155	n	1.972
	MW $\pm$ SD	$2.354 \pm 435$	MW $\pm$ SD	$2.158 \pm 413$
	Med.	2.400	Med.	2.210
	Wertebereich	690-3.635	Wertebereich	612-3.499
<b>Gesamt</b>	n	3.442	n	2.954
	MW $\pm$ SD	$2.322 \pm 423$	MW $\pm$ SD	$2.166 \pm 383$
	Med.	2.365	Med.	2.201
	Wertebereich	666-3.635	Wertebereich	612-3.499
<b>Chi-Quadrat (p-Wert)</b>	< 0,0001		0,961	

*Tabelle 5: Vergleich der Spender-Endothelzelldichte nach 7 Tagen und bei Endbefundung für die zwei Gruppen vor und nach Einführung des QM-Systems sowie für das Gesamtkollektiv (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)*

Die Endothelqualität wird maßgeblich nicht nur durch die Endothelzelldichte, sondern auch durch die Nekrosenanzahl beeinflusst. In Tabelle 6 werden die wegen des Endothels verworfenen Hornhäute in Bezug auf die Anzahl der Nekrosen dargestellt. Für Gruppe 1 zeigte sich, dass von allen Hornhäuten, die wegen des Endothels verworfen wurden, 40 Hornhäute keine Nekrosen aufweisen. Dies entspricht einer Verwerfungsrate von 16,3% aller Hornhäute, die keine Nekrosen aufwiesen. Bei Hornhäuten mit über 10% Nekrosen zeigte sich eine Verwerfungsrate von 88,5%. In Gruppe 2 lag die Verwerfungsrate von Hornhäuten ohne Nekrosen bei 13,3% und die von Hornhäuten mit über 10 % Nekrosen bei 78,7%. In der statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass nach Einführung des QM-Systems eine hoch signifikante Reduktion der Verwerfung wegen des Endothels in Bezug auf die Anzahl der Nekrosen bestand ( $p < 0,0001$ ).

	Anzahl an Nekrosen				
	keine Nekrosen	≤3% Nekrosen	3–5% Nekrosen	5–10% Nekrosen	≥10% Nekrosen
<b>Gruppe 1</b>	n=40 (16,3%)	n=159 (20,3%)	n=5 (35,7%)	n=62 (68,1%)	n=116 (88,5%)
<b>Gruppe 2</b>	n=144 (13,3%)	n=74 (15,7%)	n=56 (30,9%)	n=36 (43,4%)	n=155 (78,7%)
<b>Gesamt</b>	n=184 (13,9%)	n=233 (18,6%)	n=61 (31,3%)	n=98 (56,3%)	n=271 (82,6%)
<b>p-Wert</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Tabelle 6: Verworfenen Hornhäute wegen Endothel aufgeteilt nach Anzahl der Nekrosen auf beide Gruppen und die Grundgesamtheit (Chi-Quadrat-Test)

### 3.3.2 Verwerfung wegen Kontamination des Kulturmediums

Der zweithäufigste Verwerfungsgrund war die Kontamination des Kulturmediums. Diese lag insgesamt bei 297 (7,2%) Hornhäuten. In Gruppe 1 wurden 173 (10,5%) Hornhäute aufgrund einer Kontamination verworfen, in der zweiten Gruppe 124 (5,0%) Hornhäute. Dies zeigt in der statistischen Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test eine hoch signifikante Reduktion der Verwerfung wegen Kontamination des Mediums nach Einführung des QM-Systems ( $p < 0,0001$ ). Die häufigsten Ursachen für eine Kontamination ursächlichen Keime waren



Staphylokokken in 40,0% der Fälle (123 Hornhäute), Candida in 28,6% der Fälle (88 Hornhäute) sowie Enterokokken in 8,4% der Fälle (26 Hornhäute).

### **3.3.3 Verwerfung wegen positiver Spenderserologie**

Der dritthäufigste Verwerfungsgrund war eine positive Serologie, die bei 241 (5,8%) Spendern vorlag. Bei 68 Spendern (3,3%) konnte keine Serologie erhoben werden. In Gruppe 1 wurden 106 (6,5%) Hornhäute aufgrund einer positiven Spenderserologie verworfen, in Gruppe 2 waren es 135 (5,4%) Hornhäute. Die häufigste Ursache für eine positive Serologie war eine Hepatitis B-Infektion, die 44 (2,1%) mal über das s-Antigen, 147 (7,1%) mal über den Antikörper-C, 99 (4,8%) über den Antikörper-S und 26 (1,2%) über die HBV-DNA nachgewiesen werden konnte. Weiterhin hatten 29 Spender (1,4%) einen positiven HIV-RNA-Test oder einen positiven HIVp24-Antigen-Test. Bei 25 Spendern (1,2%) lag eine Hepatitis C-Infektion (Anti-HCV und HCV-RNA) vor. Eine Infektion mit *Treponema pallidum* bestand bei 20 Spendern (1,0%). In der statistischen Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich keine signifikante Senkung der Verwerfungsrate aufgrund einer positiven Serologie nach Einführung des QM-Systems ( $p = 0,155$ ).

### **3.3.4 Verwerfung wegen Narben**

Auf Grund einer Narbe sind insgesamt 122 (2,9%) der Hornhäute verworfen worden. In der ersten Gruppe war dies in 46 (2,8%) Fällen, in der zweiten Gruppe in 76 (3,0%) Fällen aller Hornhäute der entsprechende Verwerfungsgrund. Es zeigte sich bei statistischer Analyse mittels Chi-Quadrat-Test keine signifikante Veränderung der Verwerfungsrate durch die Einführung des QM-Systems im Vergleich beider Gruppen ( $p = 0,708$ ).

### **3.3.5 Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen**

Aufgrund medizinischer Kontraindikationen wurde eine Hornhaut insgesamt 53 mal (1,3%) verworfen, wovon 14 (0,9%) zu Gruppe 1 und 39 (1,6%) zu Gruppe 2 gehörten. Nach statistischer Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich eine knappe signifikante Erhöhung der Verwerfungsrate im Vergleich beider Gruppen ( $p = 0,049$ ) nach Einführung des QM-Systems.

### **3.3.6 Verwerfung wegen technischer Ursachen**

Insgesamt 45 Hornhäute sind aufgrund technischer Ursachen verworfen worden, davon 13 (0,8%) Hornhäute in Gruppe 1 und 32 (1,3%) Hornhäute in Gruppe 2. Es zeigt sich nach

statistischer Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test keine signifikante Veränderung der Verwerfungsrate im Vergleich beider Gruppen ( $p = 0,168$ ).

### **3.3.7 Verwerfung wegen Bindehautabstrich**

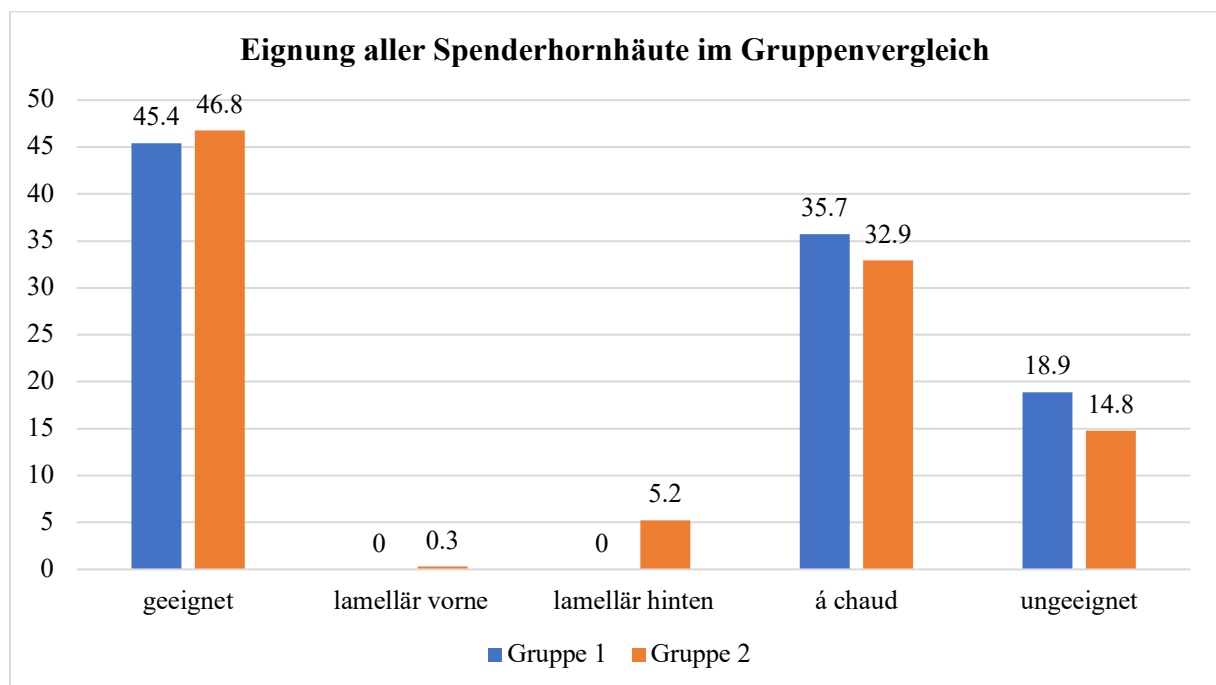
Der positive Bindehautabstrich war bei 63 (1,5%) Hornhäuten Ursache einer Verwerfung. In der ersten Gruppe wurden 10 (0,6%) und in der zweiten Gruppe 53 (2,1%) Hornhäute wegen des Bindehautabstriches verworfen. Dies zeigte nach Auswertung mittels Chi-Quadrat Test eine signifikante Erhöhung der Verwerfungsrate ( $p < 0,0001$ ) nach Einführung des QM-Systems. Insgesamt waren 1975 Bindehautabstriche positiv, davon waren 587 (35,8%) in Gruppe 1 und 1388 (55,5%) in Gruppe 2. Bei 290 Hornhäuten (Gruppe 1: 251, Gruppe 2: 39) konnte kein Bindehautabstrich erhoben werden. Die häufigsten Erreger für einen positiven Bindehautabstrich waren Staphylokokken ( $n = 513$ ; 12,4%), Enterokokken ( $n = 151$ ; 3,6%) und Candida ( $n = 91$ ; 2,2%).

### 3.4 Eignung

Die Eignungen der Spenderhornhäute wurde für den Gesamtzeitraum sowie für beide Gruppen separat ausgewertet. Die Eignung wurde in „voll geeignet“, nur „lamellär vorne“, nur „lamellär hinten“, „à chaud“ und „ungeeignet“ eingeteilt.

In *Abbildung 13* ist die Verteilung der unterschiedlichen Eignungen auf die zwei Zeiträume dargestellt. In Gruppe 1 waren 744 (45,4%) Hornhäute voll geeignet, 586 (35,7%) Hornhäute für eine Keratoplastik à chaud geeignet und 310 (18,9%) Hornhäute ungeeignet.

Nach Einführung des QM-Systems waren 1.171 (46,8%) Hornhäute geeignet, 7 (0,3%) Hornhäute nur lamellär vorne geeignet, 130 (5,2%) Hornhäute waren nur lamellär hinten und 823 (32,9%) als à chaud geeignet. Die Anzahl der ungeeigneten Hornhäute nach Einführung des QM-Systems betrug lediglich 369 (14,8%).



*Abbildung 13: Eignung der Spenderhornhäute für Keratoplastiken im Gruppenvergleich vor und nach Einführung des QM-Systems*

### **3.5 Art und Häufigkeit der Keratoplastiken**

In den *Abbildung 14 & Abbildung 15* sind die durchgeführten Keratoplastiken nach Art im Gruppenvergleich gegenübergestellt. So wurden vor Einführung des QM-Systems, also im Zeitraum von 2006-2010, 722 Hornhäute transplantiert. Hiervon waren 698 (97%) als Excimer-KPL, 5 (1%) als Femto-KPL und 19 (2%) als Barron-Trepanation transplantiert. In Gruppe 2, also nach Einführung des QM-Systems, wurden insgesamt 1451 Hornhäute transplantiert. So wurden 1050 (72%) Hornhäute als Excimer-KPL, 26 (2%) Hornhäute als Femto-KPL, 86 (6%) Hornhäute als DSAEK, 14 (1%) Hornhäute als Excimer-DALK, 215 (15%) Hornhäute als DMEK und 60 (4%) der Hornhäute als Barron-Trepanation transplantiert.

In Gruppe 1 wurden von den 722 transplantierten Hornhäuten, insgesamt 68 (9,4%) Hornhäute als à chaud Keratoplastik verwendet, sowie 71 (9,8%) als Triple-Operation. Im zweiten Zeitraum von 2011-2016 stieg die Anzahl der à chaud Keratoplastiken auf 214 (14,8%) und die Anzahl der Triple-Operationen auf 227 (15,6%).

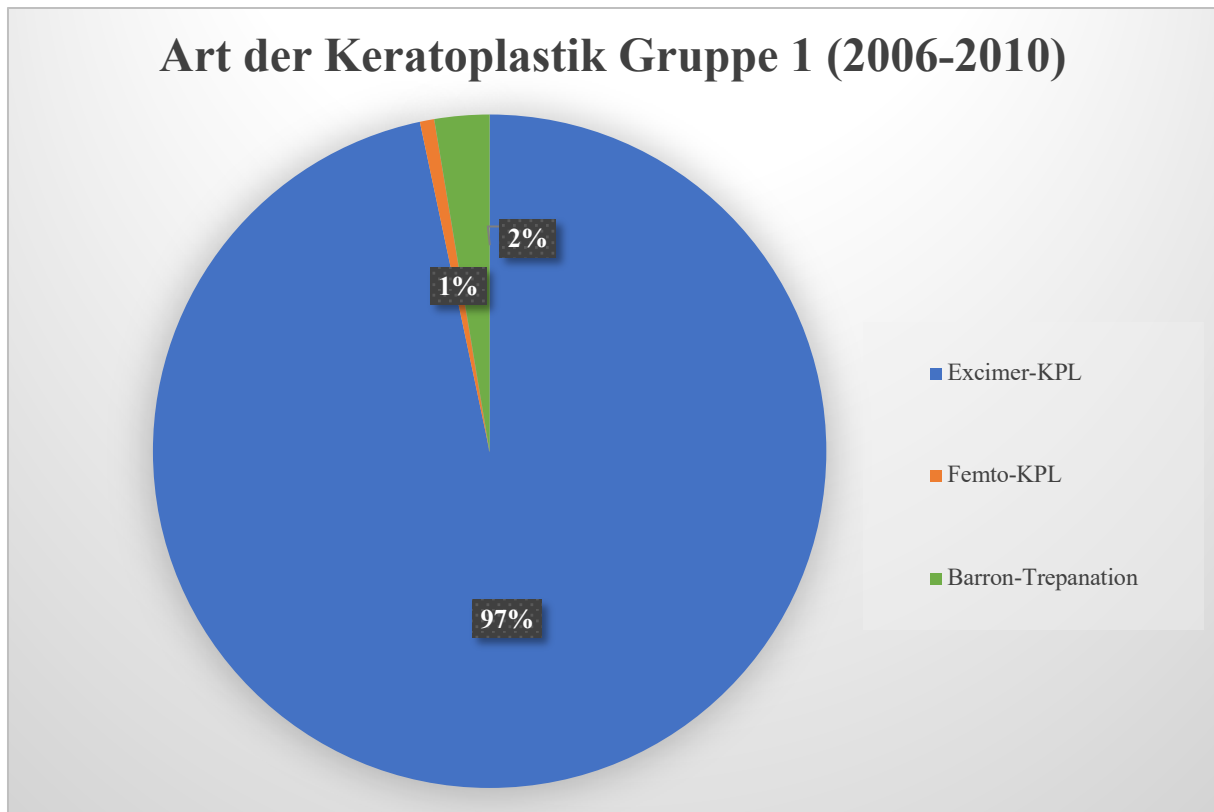


Abbildung 14: Art und Häufigkeit der Keratoplastiken vor Einführung des QM-Systems zwischen 2006-2010

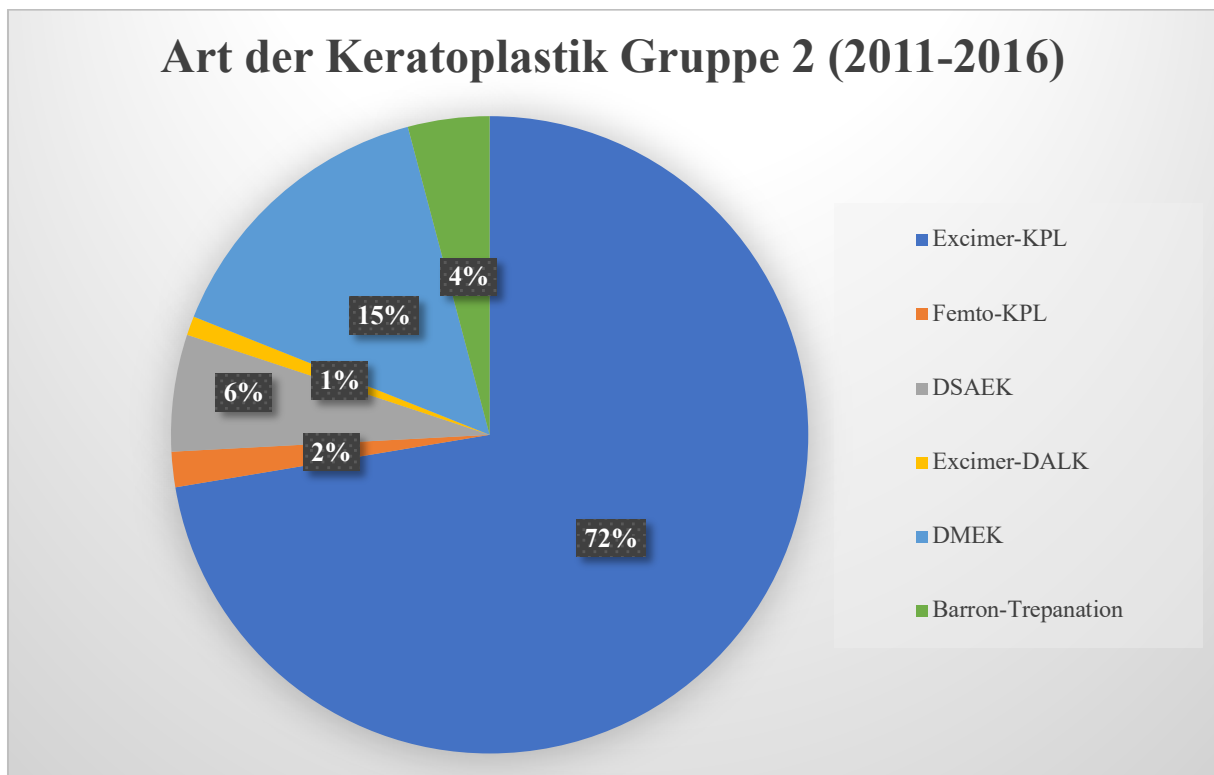


Abbildung 15: Art und Häufigkeit der Keratoplastiken nach Einführung des QM-Systems zwischen 2011-2016

## 4 Diskussion

Die Anzahl der Menschen, die in Deutschland auf eine Spender-Hornhaut warten, übersteigt deutlich die Anzahl der hierfür zur Verfügung stehenden Hornhäute [109]. Da insbesondere ältere Menschen auf Spenderhornhäute angewiesen sind, ist aufgrund der zunehmenden Alterung der Weltbevölkerung davon auszugehen, dass die Anzahl der Menschen auf den Wartelisten für eine Spender-Hornhaut weiter zunimmt. Gleichzeitig kam es in den letzten Jahren immer wieder zu Skandalen mit Spenderorganen, so dass die Bereitschaft, Organe und Gewebe zu spenden, allgemein rückläufig ist [110]. Die Transplantationsrate wird weiterhin dadurch gesenkt, dass bereits gespendete Hornhäute aufgrund mangelnder Qualität verworfen werden müssen. Es kann also aufgrund des einerseits ansteigenden Bedarfs und der andererseits geringen Anzahl an qualitativ geeignetem Spendergewebe zu einem Versorgungsengpass kommen [111].

Zu den Gründen für eine Verwerfung gehören insbesondere eine mangelnde Qualität des Endothels und Kontaminationen des Kulturmediums. Um die Verwerfungsrate zu senken und somit die Rate der für eine Transplantation einsetzbaren Spenderhornhäute zu verbessern, werden von Hornhautbanken verschiedene Maßnahmen ergriffen. Die Einführung eines QM-Systems könnte als eine solche Maßnahme geeignet sein und dazu beitragen, die Qualität der Spendergewebe zu erhalten und stetig zu verbessern. Das Ziel dieser Studie war es daher, die Verwerfungsrate von gespendeten Hornhäuten in der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz vor und nach der Einführung eines QM-Systems zu untersuchen. Die Verwerfungsrate und Verwerfungsgründe wurden hierfür retrospektiv in zwei Zeiträumen analysiert, 2006 bis 2010 und 2011 bis 2016, wobei im zweiten Zeitraum das QM-System bereits eingeführt worden war.

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die signifikante Reduktion der Gesamt-Verwerfungsrate im zweiten Untersuchungszeitraum nach der Einführung des QM-Systems. Die Verwerfungsrate konnte um 10,4%, von 50,1% im ersten Untersuchungszeitraum auf 39,7% im zweiten Untersuchungszeitraum, gesenkt werden. Hierfür waren eine signifikante Reduktion von Verwerfungen aufgrund mangelnder Endothelqualität und Kontamination des Kulturmediums ursächlich. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungszeiträumen in der Häufigkeit von Verwerfungen aufgrund einer positiven Serologie des Spenders, einer Vernarbung des Gewebes oder technischen Ursachen. Nach der Einführung des QM-Systems wurden hingegen signifikant häufiger Gewebe aufgrund eines positiven Bindehautabstrichs des Spenders und nachträglicher Kontraindikationen verworfen, jedoch waren dies insgesamt seltene Verwerfungsgründe.

#### 4.1 Einordnung der Verwerfungsrate im deutschen und internationalen Kontext

Der jährlich veröffentlichte Leistungsbericht der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zu den Aktivitäten der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie beinhaltet die Anzahl der gespendeten Hornhäute, die Verwerfungsrate und die Verwerfungsgründe für Gesamtdeutschland. Für das Jahr 2018 wurden entsprechend dem neuesten verfügbaren Bericht 10.841 Spendergewebe kultiviert, von denen 7.168 letztendlich transplantiert wurden [112]. Es wurde somit für das Jahr 2018 eine Verwerfungsrate von  $32 \pm 17\%$  ermittelt, die vergleichbar mit dem Vorjahr war. Vor der Einführung des QM-Systems wurde dieser Durchschnittswert in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz mit einer Verwerfungsrate von 50,1% deutlich überschritten. Die Reduktion der Verwerfungsrate nach der Einführung des QM-Systems auf 39,7% zeigt eine positive Annäherung an den gesamtdeutschen Durchschnittswert. Mit Blick auf andere deutsche Hornhautbanken, für die veröffentlichte Studien bezüglich der Verwerfungsrate vorliegen, zeigt sich diese Rate der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz vergleichbar. Röck et al. (2016) untersuchten die Verwerfungsrate von gespendeten Hornhäuten an der Hornhautbank der Universitätsaugenklinik in Tübingen und ermittelten eine Gesamtverwerfungsrate aller Hornhäute zwischen 2009 und 2015 von 41% (553/1.340) [113]. In einer anderen Studie von Hofmann et al. (2021), die in Deutschland durchgeführt wurde und die retrospektive Auswertung von mehr als 21.000 Hornhauttransplantaten umfasste wurde eine Verwerfungsrate von etwa 32% ermittelt [114]. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Verwerfungsraten sind nicht nur vergleichbar mit innerdeutschen Ergebnissen, sondern auch mit den berichteten Verwerfungsraten internationaler Studien. Victor et al. analysierten, wie viele Spendergewebe in einer Hornhautbank in Brasilien tatsächlich transplantiert wurden [115]. Die Verwerfungsrate von insgesamt 3.074 gespendeten Hornhäuten lag in dieser Studie bei 40%. Als Verwerfungsgründe wurden eine positive Serologie des Spenders sowie die Überschreitung der maximal festgelegten Lagerdauer der Transplantate im Kulturmedium genannt.

Dem Jahresbericht 2019 der Eye Bank Association of America zufolge wurden in diesem Jahr insgesamt 136.130 Hornhäute gespendet, von denen 68,7% letztendlich transplantiert wurden [116]. Somit lag die Verwerfungsrate bei 31,3% und ist mit der Verwerfungsrate von Gesamtdeutschland nahezu identisch. Armitage et al. (1997) untersuchten die Eignung von 9.250 kultivierten Hornhäuten und berichteten eine Verwerfungsrate von 42%, wobei 38% für eine perforierende Keratoplastik ungeeignet waren und 3% der als verworfen eingeordneten Hornhäute noch für eine lamelläre Keratoplastik verwendet wurden [117]. Gavrilov et al. untersuchten die Verwerfungsrate von Spenderhornhäuten einer Hornhautbank in Frankreich

(insgesamt 2.596 Hornhäute) und stellten eine Verwerfungsrate von 43% aller Hornhäute fest [118]. Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, dass bei einem größeren Gesamtkollektiv an analysierten Transplantaten mit einer durchschnittlichen Verwerfungsrate zwischen etwa 30 und 40% zu rechnen ist. Der in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz ermittelte Wert von 39,7% nach der Einführung des QM-Systems gliedert sich dementsprechend gut in diese Feststellung ein. Gerade die Entwicklung der Gesamtverwerfungsrate im Vergleich vor Einführung und nach Einführung des QM-Systems lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Einführung des QM-Systems zumindest zu einer Reduktion derjenigen Verwerfungen führte, die im Einflussbereich der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz liegen, da der Wert in Gruppe 1 mit 50,1% deutlich über den nationalen und internationalen Vergleichsstudien lag.

#### **4.2 Einfluss der Spendercharakteristika auf die Verwerfungsrate**

Ein möglicher Einflussfaktor auf die geringe Verwerfungsrate könnte zwischen den Vergleichszeiträumen 2006 bis 2010 und 2011 bis 2016 in der Lions-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz darin liegen, dass die Spender der Transplantate andere demografische Charakteristika aufwiesen. So wird beispielsweise in der Literatur darauf hingewiesen, dass ein (sehr) hohes Spenderalter von 80 Jahren oder mehr zu einer häufigeren Verwerfung der Transplantate beiträgt [113]. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der vorliegenden Studie auch untersucht, wie sich die Altersstruktur der Spender vor und nach Einführung des QM-Systems voneinander unterschied: In der Gruppe 1 betrug das Durchschnittsalter 68,9 Jahre ( $\pm 15,4$  Jahre) und in Gruppe 2 71,2 Jahre ( $\pm 14,8$  Jahre). Es konnte festgestellt werden, dass die 60- bis 79-Jährigen mit 47,8% (Gruppe 1) bzw. 47,6% (Gruppe 2) in beiden Zeiträumen die Mehrheit stellen. Diese Werte sind gut mit denen in der Literatur vergleichbar: So ermittelten Hoffmann et al. (2021) in ihrer retrospektiven Analyse mit mehr als 21.000 Transplantaten, die im Zeitraum zwischen 2014 und 2018 erfasst wurden, ein durchschnittliches Spenderalter von 72,3 Jahren für den gesamten Untersuchungszeitraum [114]. Das geringste durchschnittliche Spenderalter wurde für das Jahr 2018 erfasst und das höchste für das Jahr 2014. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Werte mit 71,3 Jahren beziehungsweise 73,2 Jahren nur sehr leicht vom Durchschnitt aller fünf Analysejahre abweichen. Während diese Zahlen gut mit dem hier ermittelten Durchschnittsalter der Spender übereinstimmen, gibt es aber auch Studien, in denen die Spender durchschnittlich wesentlich jünger sind: Tanyildiz et al. (2020) analysierten in einer türkischen Hornhautbank insgesamt 6.524 Hornhauttransplantate von 3.326 Spendern [119]. Das durchschnittliche Spenderalter betrug



43,7 Jahren ( $\pm$  16,0 Jahren). Während in der vorliegenden Studie etwa 48% der Spender zwischen 60 und 79 Jahren alt waren, waren es in der angesprochenen türkischen Studie lediglich 16,7%. Die Autoren der Studie sind sich des Umstandes bewusst, dass ihre Spender im Vergleich zu anderen Studien sehr jung sind und erklären diesen Umstand einerseits mit der Tatsache, dass Spender mit Tumoren als Todesursache nicht bevorzugt für eine Hornhautspende ausgewählt wurden, wie in vergleichbaren Untersuchungen üblich; andererseits hätten sie in ihrer Stichprobe viele Spender erfasst, die verhältnismäßig früh auf Grund multipler Traumen verstorben sind, sodass die entsprechende Todesursache als Erklärung für das junge Spenderalter dient.

Wie gerade für das Spenderalter festgestellt wurde, hat es auch mit Blick auf die Geschlechterverteilung der Spender in beiden Untersuchungszeiträumen kaum Unterschiede gegeben. Waren im Zeitraum von 2006 bis 2010 43,5% der Spender weiblich, so war ihr Anteil zwischen 2011 und 2016 mit 43,0% geringer. Dass weibliche Hornhautspender seltener sind als männliche, zeigt sich in einigen Analysen der Spendercharakteristika, wobei die Unterschiede mal deutlicher und mal weniger deutlich ausfallen: So waren beispielsweise in einer retrospektiven Untersuchung von Kwon et al. (2016) mit mehr als 30.000 analysierten Spendern 35,4% weiblich und dementsprechend 64,6% männlich [120]. Einer Untersuchung der Cornea Donor Study Group (2005) zufolge waren von 1.101 Spendern 34% weiblich, was gut mit den Ergebnissen von Kwon et al. (2016) übereinstimmt [121]. Victor et al. (2019) berichten bei 1.574 Spendern sogar lediglich von einem Frauenanteil von 25,2% [115]. Allerdings gibt es auf Basis der genannten Studien keine Ergebnisse oder Hinweise darauf, dass die Verwerfungsrate und das Geschlecht miteinander in Zusammenhang stehen würden. Obgleich dieser Tatsache erklären einige Autoren die männliche Dominanz unter den Hornhautspendern mit einem allgemein höheren Mortalitätsrisiko durch externe Einflüsse wie Unfälle oder Gewalttaten im Vergleich mit Frauen.

### **4.3 Diskussion einzelner Verwerfungsgründe**

#### **4.3.1 Verwerfung wegen Endothel**

In der vorliegenden Studie lag die Verwerfungsrate aufgrund niedriger Endothelzellzahlen im Gesamtkollektiv bei 26,5% und unterschritt somit deutlich den Durchschnitt aller deutschen Hornhautbanken von 42% [112]. Im Zeitraum nach Einführung des QM-Systems sank die Rate signifikant von 30,1% auf 24,2%. Gaint et al. (2002) beschrieben eine Verwerfungsrate von etwa 24% und die deutsche Studie von Röck et al. (2016) von etwa 20% auf Grund einer

mangelnden Endothelqualität und somit mit den hier präsentierten 24,2% nach Einführung des QM-Systems gut vergleichbar [113,122].

Die Senkung der Verwerfungsrate aufgrund einer mangelnden Endothelzelldichte kann zum einen auf eine Verbesserung der Beurteilungsprozesse, zum anderen auf eine tatsächliche Verbesserung des Endothelerhalts zurückzuführen sein. Die Haupteinflussgrößen auf die mikroskopische Messung der Endothelzelldichte sind die Markierung des Zellzentrums durch den Betrachter und die Fokustiefe. Hierbei kann es zu Fehlern kommen, wenn die Zellgrenzen nicht klar erkannt werden, beispielsweise bei einem schlechten Kontrast oder nicht optimal eingestelltem Lichtfilter. Die Fokustiefe verändert die effektive Vergrößerung, so dass die Endothelzelldichte bei einer dickeren Hornhaut möglicherweise zu hoch, bei einer dünneren Hornhaut zu niedrig bewertet wird [108]. Zudem konnte die Bedeutung einer wiederholten Endothelzellzählung für die richtige Einschätzung der Eignung einer Hornhaut für die Transplantation demonstriert werden [123]. Das QM-System der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz beinhaltet detaillierte Anweisungen für die Endothelzellzählung, im Rahmen derer das Hornhautendothel fotografiert und digital nachbearbeitet wird. Die Zählung der Endothelzellen erfolgt basierend auf dem digitalen Bild automatisiert. Sie erfolgt zweimal im Verlauf der Kultur. Es ist anzunehmen, dass durch eine solche Standardisierung und Automatisierung individuelle Abweichungen zwischen den für die Begutachtung verantwortlichen Mitarbeitern der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz minimiert werden können.

Nach der Entnahme der Hornhaut können verschiedene Faktoren die Endothelzelldichte reduzieren. Studien an Hornhäuten von Schweinen konnten einen Einfluss der Lagerungstemperatur nach der Entnahme auf das Endothel demonstrieren, wobei Temperaturen über 42 °C die Endothelzelldichte reduzierten, während eine Kühltemperatur von 4 °C die Endothelzelldichte im Vergleich zur Raumtemperatur nicht signifikant beeinflusste [124,125]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt auch eine Untersuchung zur hypothermen Lagerung von Hornhautzellkulturen, die zeigt, dass eine bis zu 14-tägige Lagerung bei 2 bis 8 °C keinen deutlichen Einfluss auf die Zellviabilität hat. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass diese Studie an kornealen Zellkulturen durchgeführt wurde.

Des Weiteren beinhaltet das QM-System der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz präzise Arbeitsanweisungen zum Transport der Hornhäute bei Raumtemperatur und sieht eine Überprüfung der Transportbedingungen vor der Inkulturnahme vor. Die speziell für den Transport der Transplantate eingeführten Temp-Shell-Boxen werden dem Transporteur von Mitarbeitern der Hornhautbank zur Verfügung gestellt und in

temperaturisolierenden Boxen verpackt. Durch diese standardisierten Maßnahmen kann eine Schädigung des Endothels während des Transports minimiert werden, was möglicherweise zu der beobachteten höheren Endothelzellichte der Gewebe nach 7 Tagen nach Einführung des QM-Systems beitrug.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Endothelzellichte und damit auch auf die Verwerfungsrate „wegen Endothel“ stellt das verwendete Kulturmedium und die Dauer der Lagerung da.

In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass in den Vereinigten Staaten grundsätzlich eher eine Kurzzeitlagerung der Transplantate praktiziert wird, während in Europa die Aufbewahrung tendenziell eher im Rahmen einer Organkultur stattfindet, jedoch lässt die aktuelle Literaturlage kaum Schlüsse darauf zu, welcher Lagerungsmethode der Vorzug zu geben ist, was nicht zuletzt auf die Heterogenität der Untersuchungsbedingungen zurückzuführen ist. Beispielsweise kommt eine Zellkulturstudie, die vier Lagerungsbedingungen (7 Tage bei 4 °C, 7 und 28 Tage bei 31 °C und 7 Tage bei 4 °C gefolgt von 28 Tagen bei 31 °C) für humane korneale Endothelzellen untersuchte zu dem Ergebnis, dass alle vier Lagerungsbedingungen zu einer ausreichenden Viabilität führen [126]. Eine Studie aus den Niederlanden kommt hingegen zu dem Ergebnis, dass eine längere Lagerung im Kulturmedium mit einer stärkeren Reduktion der Endothelzellichte verbunden ist, wobei hierzu einschränkend anzumerken ist, dass dieser Befund retrospektiv auf Basis einer linearen Regressionsanalyse erhoben wurde, in welcher die Endothelzellichte sechs Monate nach der Transplantation untersucht wurde [127].

Die Endothelqualität von kultivierten Hornhäuten kann durch das verwendete Kulturmedium beeinflusst werden. Es werden in diesem Zusammenhang mögliche Vorteile eines serumfreien Kulturmediums diskutiert [128,129]. Studien, die eine verbesserte Endothelzellichte unter serumfreien Kulturbedingungen berichten, wurden jedoch überwiegend an isolierten humanen Endothelzellen oder Endothelzelllinien durchgeführt, nicht am kultivierten Gewebe. Der Goldstandard für die Kultur von Hornhäuten ist nach wie vor MEM supplementiert mit 2 % Kälberserum und wird auch im Rahmen des QM-Systems der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz verwendet. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass die Zusammensetzung des Kulturmediums in der vorliegenden Studie einen Einfluss auf die Endothelzellichte hatte.

#### **4.3.2 Verwerfung wegen Kontamination des Kulturmediums oder wegen des Bindehautabstrichs**

Der zweithäufigste Grund für eine Verwerfung des Hornhauttransplantates in der vorliegenden Studie war die Feststellung einer Kontamination des Kulturmediums. Betrug die Verwerfungsrate aufgrund einer Kontamination des Mediums im Zeitraum zwischen 2006 und 2010 noch 10,5%, so sank dieser Wert mit der Einführung des QM-Systems im Analysezeitraum 2011 bis 2016 signifikant auf 5,0% ( $p < 0,0001$ ). Demgegenüber war jedoch ein Anstieg der Verwerfungsraten wegen positiver Bindehautabstriche von 0,6% auf 2,1% zu verzeichnen ( $p < 0,0001$ ).

In einer Studie von Li et al. (2014) mit Spendergeweben an der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz, die sowohl vor als auch nach der Einführung des QM-Systems durchgeführt wurde, konnte eine Korrelation zwischen einem positiven Bindehautabstrich und der Kontamination des Kulturmediums festgestellt werden [101]. Allerdings traten positive Bindehautabstriche in den drei Untersuchungszeiträumen häufiger auf als Kontaminationen des Kulturmediums, sodass ein positiver Bindehautabstrich nicht zwangsläufig eine Kontamination des Kulturmediums bedeuten muss [101].

Letztere konnte durch die Einführung des QM-Systems reduziert werden, sodass ein allgemeiner Zusammenhang zwischen der höheren beobachteten Verwerfung aufgrund eines Bindehautabstrichs und der Verwerfung aufgrund von Kontamination unwahrscheinlich ist. Es ist denkbar, dass diese nicht auf einen tatsächlichen Anstieg, sondern eher auf eine verbesserte Dokumentation derartiger Ereignisse im Rahmen des QM-Systems zurückzuführen sind. Die sorgfältige Dokumentation aller Arbeitsschritte ist ein zentraler Aspekt des QM-Systems und resultiert vermutlich in einer genaueren Erfassung und Integration positiver Bindehautabstriche. Eher ist jedoch anzunehmen, dass sterilere und damit bessere Arbeitsbedingungen, moderne Geräte, einheitliche Standards und Tests zu einer Senkung der Kontaminationsrate führen, während gleichzeitig die Erkennung aufgetretener Kontaminationen verbessert wird.

In einer deutschen Vergleichsstudie von Röck et al. (2017), welche eine retrospektive Analyse der Daten von 1.340 Spenderhornhäuten bezüglich möglicher Kontaminationen durchführten wurde zwischen 2009 und 2014 eine mittlere jährliche Kontaminationsrate von  $1,8 \pm 0,4\%$  bei in Kultur befindlichen Hornhäuten ermittelt [130]. Dies lag noch deutlich unter den hier erwähnten 5,0% nach Einführung des QM-Systems. Dabei ist aber nicht eindeutig ersichtlich, ob diese Rate durch einen durchgeführten Bindehautabstrich zustande kam oder sich lediglich auf die Kontamination des Kulturmediums bezieht.

Unabhängig von dieser Frage wurden von Röck et al. (2017) zu gleichen Anteilen fungale und mikrobielle Kontaminationen ermittelt [130]. In 50% der Fälle handelte es sich um Vertreter von *Candida* spp. und die restlichen 50% entfielen auf Staphylokokken und Enterokokken, was mit den hier vorgestellten Befunden der Bindehautabstriche übereinstimmt. Der Befund, dass Staphylokokken und *Candida*-Species die am bedeutendsten Kontaminationsquellen bei der Hornhautkultur darstellen, wird auch an anderer Stelle untermauert. Fuest et al. (2016) bestätigten, dass Staphylokokken die häufigsten grampositiven und *Candida*-Spezies die häufigste fungalen Erreger sind [131]. Sie ermittelten jedoch in Abhängigkeit der Inkubationstemperatur der Bindehautabstriche mit 22,8% bei 22,5 °C und 32,5% bei 32,5 °C bedeutend höhere Kontaminationsraten als in der vorliegenden Studie mit 0,6% beziehungsweise 2,1%. Dieser Vergleich muss jedoch mit Vorsicht erfolgen, denn in der Studie von Fuest et al. (2016) wurden insgesamt 1.515 Bindehautabstriche von lediglich 527 Spendern bewertet, da es das Ziel der Studie war, die Erregervielfalt abzubilden, die bei einer Hornhauttransplantation übertragen werden kann [131]. Werden also die Spenderzahlen und Anzahl der Bindehautabstriche ins Verhältnis gesetzt, so ist der Anteil bei Fuest et al. immer noch höher, aber nähert sich den hier vorgestellten Zahlen an.

### **4.3.3 Verwerfung wegen positiver Spenderserologie**

Zur Gewährleistung der Sicherheit der Empfänger von Spenderhornhäuten spielt die Abklärung möglicher viraler Infektionen der Transplantatspender eine bedeutsame Rolle. Aus diesem Grund wird eine umfangreiche Spenderserologie erhoben, die insbesondere auf den Nachweis ein Hepatitis-B- und -C- sowie einer HIV-Infektion abzielt. Wie dargestellt wurde, erfolgte im Zeitraum zwischen 2006 und 2010 in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz eine Verwerfung von 106 (6,5%) Hornhäuten aufgrund einer positiven Spenderserologie. Zwischen 2011 und 2016 sank dieser Wert auf 135 (5,4%) Hornhäute ( $p = 0,155$ ). Dabei waren die häufigsten Ursachen für eine positive Spenderserologie eine Hepatitis-B-Infektion, gefolgt von einer HIV-Infektion und einer Hepatitis-C-Infektion.

In einer vergleichbaren Untersuchung aus dem Jahre 2018 von Raj et al. wurden die Serologie von 509 Hornhautspender ausgewertet [132]. Bei 12 dieser Spender (2,4%) verlief ein Test auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv; HIV-Infektionen waren nicht feststellbar und bei einem Spender (0,2%) wurde eine Hepatitis-C-Infektion ermittelt. Auf Basis dieser Spenderserologie wurden Transplantate von 34 Spendern (6,7%) verworfen. Diese Werte zeigen sowohl bezüglich der einzelnen Serologieresultate als auch bezüglich des Anteils an der Gesamtverwerfungsrate eine gute Übereinstimmung mit den vorliegend ermittelten Werten. In

einer brasilianischen Studie wurden die Serologieresultate von 902 Spenderhornhäuten ausgewertet. Ein Transplantat wurden aufgrund des Nachweises einer Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion sogar in 12,9% der Fälle verworfen. Im Vergleich zum Durchschnittswert für Gesamtdeutschland von ca. 20% lag die Häufigkeit einer positiven Serologie in unserer Studie deutlich darunter [112]. Mit unserer Studie vergleichbar sind auch die im Bericht von 2018 von der „European Eye Bank Association“ (EEBA) veröffentlichten 2,6% Verwerfung wegen positiver Spenderserologie [133]. Die stark unterschiedlichen Verwerfungsraten aufgrund der genannten viralen Infektionen sind jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auch auf die weltweit unterschiedliche Verbreitung der relevanten Infektionen zurückzuführen [134].

#### **4.3.4 Verwerfung wegen Narben**

Ein Vergleich mit der Literatur bezüglich des Verwerfungsgrundes Narbe gestaltet sich schwierig, denn im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde dieser Verwerfungsgrund nach aktuellem Kenntnisstand erstmals gesondert erfasst und ausgewertet. Es ist anzunehmen, dass die Verwerfung aufgrund von Vernarbungen der Spenderhornhäute in der Literatur unter der Kategorie "Verwerfung aufgrund mangelnder endothelialer Gewebequalität" geführt wird. Aufgrund einer fehlenden genaueren Aufschlüsselung ist hierzu aber keine abschließende Aussage möglich.

Unabhängig davon ist jedoch positiv anzumerken, dass in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz lediglich ein geringer Anteil an Transplantaten aufgrund von Narben verworfen werden musste, der sich in beiden Auswertungszeiträumen (Gruppe 1: 2,8%; Gruppe 2: 3,0%) auch nicht signifikant verändert hat ( $p = 0,708$ ).

#### **4.3.5 Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen**

Mit Blick auf die Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen konnte zwischen 2006 und 2010 ( $n = 14$ ; 0,9%) im Vergleich mit dem Zeitraum zwischen 2011 und 2016 ( $n = 39$ ; 1,6%) ein signifikanter Anstieg der Verwerfung wegen medizinischer Kontraindikationen ermittelt werden ( $p = 0,049$ ). Dass es hier zu einem signifikanten Anstieg der Verwerfung aufgrund medizinischer Kontraindikationen kam, könnte unter anderem auf die verbesserte Dokumentation und Nachverfolgung der Transplantate im Zuge der Einführung des QM-Systems zurückgeführt werden, was als Hinweis auf die Zuverlässigkeit dieses Systems interpretiert werden kann. Zusätzlich ursächlich hierfür dürfte der mit Einführung des QM-Systems eingesetzte, durch das Paul-Ehrlich-Institut und das Gesundheitsministerium des Saarlandes geprüfte und freigegebene Kontraindikationsbogen sein. Dieser entspricht im

Unterschied zur Vorgängerversion den Anforderungen der §§ 20b, c und 21a des Arzneimittelgesetzes.

Mit 0,9% (2006 bis 2010) und 1,6% (2011 bis 2016) spielt die Verwerfung aufgrund medizinischer Kontraindikationen aber nur eine stark untergeordnete Rolle, wenn man die Gesamtzahl der analysierten Spenderhornhäute betrachtet wird. In der bereits erwähnten Studie von Röck et al. (2016) aus Tübingen waren medizinische Kontraindikationen mit 20,2% der häufigste Verwerfungsgrund [113]. Auch in einer Studie aus dem Vereinten Königreich von Armitage et al. (2014), in der die Daten von insgesamt 20.950 Spenderhornhäuten über sechs Jahre hinweg ausgewertet wurden, wurden 2.179 Transplantate von der weiterführenden Analyse aufgrund medizinischer Kontraindikationen ausgeschlossen. Dies entspricht einem Anteil von 10,4% [135].

Zum Vergleich beträgt dieser Verwerfungsgrund in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz regelmäßig weniger als 2% der Transplantate und liegt somit wesentlich tiefer als in anderen Publikationen.

Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Umstand könnte darin bestehen, dass in der hiesigen Studie ausdrücklich nachträglich bekanntgewordene Kontraindikationen unter diesen Verwerfungsgrund fallen. Dieser Unterschied ist deshalb bedeutsam, da auf Basis des bereits erwähnten Dokumentationsbogens für Kontraindikationen viele Gewebe erst gar nicht in Kultur kamen, die etwaige Kontraindikationen aufwiesen.

#### **4.3.6 Verwerfung wegen technischer Ursachen**

Insgesamt 45 Hornhäute wurden in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz zwischen 2006 und 2016 verworfen. Der Anteil dieses Verwerfungsgrundes erhöhte sich nach der Einführung des QM-Systems nicht signifikant von 0,8% auf 1,3% ( $p = 0,168$ ).

In der Literatur werden technische Verwerfungsgründe nur selten berichtet. Jedoch stimmen die hier berichteten Zahlen gut mit denen von Gain et al. (2002) überein, die bei der Analyse von 419 Hornhäuten in fünf Fällen (1,2%) eine Verwerfung wegen technischer Gründe angeben [122].

Solche Ursachen, die eher selten eine Verwerfung des Spendergewebes zur Folge hatten, wie eine positive Serologie des Spenders, eine Vernarbung des Gewebes oder technische Ursachen, wurden durch das QM-System der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz nicht signifikant verändert.

#### 4.4 Bedeutung des QM-Systems für die Verwerfungsraten

Nahezu alle Hornhautbanken geben im Rahmen ihrer Öffentlichkeitsarbeit an, die Qualität der Spendergewebe anhand gängiger Standards zu prüfen und zu gewährleisten. Die vorliegende Studie ist die erste Untersuchung der Auswirkungen einer QM-System-Etablierung auf die Verwerfungsrate von Hornhautgeweben in Deutschland. Es liegen jedoch einige internationale Studien vor, um den Erfolg eines solchen QM-Systems in anderen Hornhautbanken zu vergleichen.

Engström et al. (2018) beschrieben die Entwicklung eines Qualitätsindex für die Bewertung der Performance der Lions VisionGift Hornhautbank in den USA [136]. Der Hintergrund der Entwicklung dieses Index war die Identifikation von geeigneten Parametern, anhand derer die Qualität eines Hornhautgewebes tatsächlich beurteilt werden kann. Zur Entwicklung des Index wurden verschiedene Aspekte der Qualität am Beispiel der Ausstattung, der Materialien und der Gewebekultur im Rahmen von Audits untersucht und die ideale Verarbeitung der Daten und Dokumentation analysiert. Die Signifikanz jedes Qualitätsindikators wurde anschließend anhand eines Punktesystems gewichtet, sodass ein Qualitätsindex entstand, der ein kontinuierliches Monitoring der Leistungen über einen Zeitraum der letzten 12 Monate erlaubt. Zugleich legt die Nutzung des Qualitätsindex Verbesserungspotenziale für die Hornhautbank offen.

Acharya et al. (2018) interessierten sich ebenfalls für die Identifizierung geeigneter Parameter zur Beurteilung der Hornhautqualität im Rahmen des Qualitätsmanagements einer Hornhautbank in Indien [137]. Im Jahr 2011 wurde in dieser Hornhautbank ein QM-System eingeführt, für das Qualitätsindikatoren zur Bewertung der Ergebnisse und der Prozesse definiert wurden. Der Hauptindikator für die Qualität der Ergebnisse war der Erfolg der Transplantation, der anhand der Häufigkeit von postoperativen Komplikationen quantifiziert wurde. Die Bewertung der Prozessqualität erfolgte basierend auf den Parametern der Befolgung von Prozessabläufen und der Verwerfungsrate. Es wurden somit drei für das QM-System relevante Parameter identifiziert (postoperative Komplikationen, korrekt durchgeführte Prozesse, Verwerfung), auf denen das QM-System dieser Hornhautbank basiert. Zur Beurteilung der Befolgung von Maßnahmen ermittelten die Autoren eine Compliancerate, die nach der Etablierung des QM-Systems von 59% auf 96% anstieg. Zudem nahm die Compliance nach dem ersten Audit bis zum zweiten Audit nochmals zu. Gleichzeitig wurde die Verwerfungsrate von 40% auf 30% gesenkt und die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen von 0,61% auf 0,07% reduziert. Ebenso fiel die relative Häufigkeit einer Abweichung von Prozessabläufen von über 1% auf < 0,01% ab.



Für dieselbe Hornhautbank in Indien wurde im Jahr 2019 erneut die Verwerfungsrate vor und nach der Einführung des QM-Systems bewertet [138]. Die Rate der transplantierten Gewebe nahm aufgrund des QM-Systems von 53,5% auf nahezu 66% zu, und die Verwerfungsrate entsprechend von 46,5% auf 34% ab. Diese Verwerfungsraten sind den Raten der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz vor und nach der Etablierung des QM-Systems sehr ähnlich. Gründe für die reduzierte Verwerfungsrate in der Studie von Acharya et al. (2019) waren eine Senkung der Verwerfung aufgrund mangelnder Gewebequalität von 34,3% auf knapp 30%, der Verwerfung aufgrund der serologischen Befunde von 3,2% auf 0,3% und der Verwerfung aufgrund der Patientenvorgeschichte von 5,7% auf 0,3% [138].

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Verwerfungsraten der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz stimmen also mit vorherigen Studien, die eine deutliche Erhöhung der Transplantationsrate aufgrund der Etablierung eines QM-Systems beobachteten, überein. Auch nach der Einführung des Systems erscheint die Verwerfungsrate der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz dennoch im Vergleich zu der gesamtdeutschen Rate von 32% und der US-amerikanischen Rate von 31% noch hoch. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt, jedoch hängt die Verwerfungsrate stark von den definierten Qualitätsstandards einer Hornhautbank ab. Es muss also bei der Bewertung der Verwerfungszahlen berücksichtigt werden, dass mehr Gewebe verworfen werden müssen, je höher die Qualitätsstandards der Hornhautbank sind. Zudem reflektieren die Gesamtzahlen eines Landes nicht die Unterschiede zwischen den einzelnen Hornhautbanken hinsichtlich ihrer Größe und der Anzahl der kultivierten Gewebe.

Es bleibt dennoch zu überlegen, ob die Verwerfungsrate der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz durch eine Weiterentwicklung des QM-Systems weiter gesenkt werden kann. Das System wird basierend auf externe und interne Audits jährlich stetig verbessert, um dauerhaft den höchsten internationalen Standards zu entsprechen. Die externen und internen Überwachungsaudits finden mindestens einmal jährlich statt, um die Umsetzung des QM-Systems sicherzustellen, Prozessabläufe zu optimieren und die Ergebnisse kontinuierlich zu verbessern. Acharya et al. beobachteten, dass die Compliance mit dem QM-Systems in der indischen Hornhautbank vom ersten bis zum zweiten Audit weiter verbessert wurde [138]. Möglicherweise könnte ein zweites Audit in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz zu einer weiteren Senkung der Verwerfungsrate beitragen. Auch der von Engstrom et al. entwickelte Qualitätsindex könnte für eine Optimierung des QM-Systems der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz hilfreich sein [136]. Es ist davon auszugehen, dass sich auch die technischen Standards einer Hornhautbank stetig

weiterentwickeln, wodurch die Gewebequalität und ihre Erhaltung zusätzlich verbessert werden könnten. In diesem Zusammenhang ist das im Jahre 2019 neu gegründete Klaus-Faber-Zentrum für Hornhauterkrankungen (KFZH), inklusive LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz zu nennen, in der die Entnahme und Kultivierung mit Reinraumqualität der Klasse A stattfindet. Derartige technische Weiterentwicklungen, insbesondere solche mit Relevanz für steriles Arbeiten und Vermeidung von Kontaminationen, wird den Standard des Entnahmeablaufes und der Kultur von Hornhäuten in Zukunft deutlich anheben und hoffentlich die Verwerfungsrate weiter senken.

#### **4.5 Eignung der Transplantate und Art der Keratoplastik**

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte ermittelt werden, dass es im Vergleich der Untersuchungszeiträume zu einer Veränderung des Anteils der durchgeführten Keratoplastiken kam. So wurden in Gruppe 1 lediglich perforierende Verfahren durchgeführt, allen voran die Excimer-KPL mit 97%. Ab 2011 hingegen kam es zu einer Zunahme von à chaud Keratoplastiken und lamellären Verfahren (DMEK, DSAEK und DALK). Der Anteil der Excimer-Keratoplastiken sank daraufhin in Gruppe 2 auf 72%.

Pluzsik et al. (2020) berichten ab dem Jahr 2011 von einer entsprechenden Zunahme insbesondere der posterioren lamellären Verfahren (DMEK und DSAEK) an der Universitätsaugenklinik in Homburg/Saar [139]. Mit der Zunahme der posterioren Keratoplastiken kam es zu einer Abnahme der perforierenden Verfahren, sodass dies einem sich international abzeichnenden Trend folgt. In vergleichbarer Weise kam es beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika von 2005 auf 2016 zu einer Zunahme posteriorer Keratoplastiken (von 1,4% auf 58,4% für DMEK und DSAEK zusammen) bei einer Abnahme perforierender Verfahren im gleichen Zeitraum (von 95,0% auf 46,0%) [116].

Die Veränderung des Anteils penetrierender im Vergleich zu lamellären Verfahren spiegelt sich auch in einer Untersuchung aus Barcelona wieder: Zwar stellten über den gesamten Beobachtungszeitraum von 2014 bis 2018 die penetrierenden Verfahren mit 38,3% aller Keratoplastiken den größten Anteil, aber mit Einführung der posterioren lamellären DMEK im Jahr 2016 nahm der Anteil der lamellären Verfahren insgesamt von 6,2% im Jahr 2016 auf 60,2% im Jahr 2018 zu, sodass die penetrierenden Verfahren an Bedeutung verloren [140]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt auch eine kanadische Studie, die Keratoplastiken im Jahr 2018 an einem Klinikum in Toronto analysiert: Mit 37% (DMEK), 30% (DSAEK) und 13% (DALK) stellten lamelläre Verfahren hier die absolute Mehrheit. Im Vergleich von 2016

zu 2018 nahm der Anteil penetrierender Verfahren an allen Keratoplastiken um insgesamt 11% ab [141].

Die Veränderung des Anteils der jeweils genutzten Verfahren könnte im Falle der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz auch zu einer Reduktion der Verwerfungsraten – abseits der Effekte des QM-Systems – beigetragen haben. Die Reduktion liegt vermutlich darin begründet, dass mit vermehrtem Einsatz an lamellären und à-chaud Keratoplastiken heutzutage mehr Hornhäute transplantiert werden können, die früher verworfen worden wären.

#### **4.6 Limitationen der vorliegenden Studie**

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die ihre Anwendbarkeit auf die Praxis einschränken. Zum einen handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive, monozentrische Datenerhebung. Eine retrospektive Analyse bereits erhobener Daten ist mit einem gewissen Selektionsbias verbunden, da eine Fehlklassifizierung oder Voreingenommenheit bei der Datenauswahl nicht auszuschließen ist. Eine nachträgliche Auswertung von Daten einer Datenbank erlaubt zudem keine direkte Kausalität, sondern sie kann lediglich eine Aussage über mögliche Assoziationen (in diesem Fall zwischen der Verwerfungsrate und dem QM-System) ermöglichen. Die in den Datenbanken geführten Daten können im Nachhinein nicht mehr verifiziert werden, d. h., die Qualität der Datenauswertung ist direkt von der Qualität der Datenbank abhängig. Dies wird in unserer Studie insbesondere in den früheren Jahren, also vor Einführung des QM-Systems deutlich als die Dokumentation nicht standardisiert wurde und einige Daten retrospektiv nicht mehr eruierbar waren. Das Evidenzniveau einer retrospektiven Studie ist somit im Vergleich zu einer prospektiven Untersuchung als schwächer einzuordnen.

Die Studie wurde zudem in einer einzelnen Hornhautbank durchgeführt. Eine derartige monozentrische Untersuchung bildet die Situation in dieser Hornhautbank ab, so dass nur bedingt allgemeine Empfehlungen hieraus abgeleitet werden können. Wie bereits erläutert unterscheiden sich die Hornhautbanken in Deutschland und auch weltweit anhand ihrer Größe, der Anzahl der kultivierten Hornhäute und ihrer Qualitätsstandards, so dass Durchschnittswerte nur bedingt die tatsächliche Situation abbilden. Das Ziel der Studie war es, die Situation vor und nach der Einführung des QM-Systems anhand der Verwerfungsraten zu vergleichen. Hierbei wurden Zusammenhänge zwischen Aspekten des QM-Systems und den Verwerfungsgründen hergestellt, jedoch können auch andere Faktoren die Verwerfungsrate beeinflusst haben, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Beispielsweise wurde kein direkter Zusammenhang zwischen den technischen Weiterentwicklungen im gesamten

Untersuchungszeitraum und der Verwerfungsrate hergestellt, so dass die Reduktion der Verwerfungen nicht zwangsläufig ausschließlich auf eine verbesserte Qualität der Prozessabläufe zurückzuführen ist.

## **5 Schlussfolgerungen**

Schlussfolgernd lässt sich zusammenfassen, dass die Etablierung eines QM-Systems in einer Hornhautbank die Verwerfungsrate der Spendergewebe signifikant reduzieren kann. Die Reduktion ist insbesondere auf eine Erhaltung der für eine Transplantation notwendigen Endothelzellichte und die Vermeidung von Kontaminationen des Kulturmediums zurückzuführen. Die Verwerfungsrate der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz nach der Einführung des QM-Systems war vergleichbar mit anderen deutschen und internationalen Hornhautbanken, lag jedoch über dem Durchschnitt für Gesamtdeutschland. Die Nachfrage nach geeigneten Hornhauttransplantaten übersteigt in Deutschland deutlich die Anzahl der verfügbaren Spendergewebe, und ein weiterer Anstieg der nachgefragten Hornhäute ist aufgrund der Alterung der Bevölkerung abzusehen. Aus diesem Grund ist eine möglichst niedrige Verwerfungsrate essenziell, um diese Nachfrage decken zu können. Die Implementierung des QM-Systems in der Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz zeigte vielversprechende Ergebnisse, sodass eine kontinuierliche Verbesserung und Weiterentwicklung des QM-Systems eine weitere Reduktion der Verwerfungsrate von Spenderhornhäuten vermuten lässt.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Laun D, Suffo S, Kramp K, Bischoff M, Huber M, Langenbacher A, Seitz B: Einfluss der Einführung des Qualitätsmanagementsystems auf die Verwerfungsrate und -gründe von menschlichem organkultiviertem Spendergewebe der LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz von 2006 bis 2016. *Klin Monbl Augenheilkd* 2021; doi: 10.1055/a-1327-3835
- [2] Resnikoff S, Lansingh VC, Eckert KA: Blindness. In: *International Encyclopedia of Public Health*. Elsevier; 2017: 239–246
- [3] Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP: Corneal blindness: A global perspective. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 214–221
- [4] World Health Organization: Prevention of avoidable blindness and visual impairment: Report by the Secretariat. *World Health Organization* 2009: 1–15
- [5] Grehn F: *Augenheilkunde*. 31. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2012
- [6] Cursiefen C, Kühle M, Naumann GO: Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology of 1,250 corneal buttons. *Cornea* 1998; 17: 468–470
- [7] Dobbins KRB, Price FW, Whitson WE: Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea* 2000; 19: 813–816
- [8] Navarro R: The optical design of the human eye: a critical review. *J Optom* 2009; 2: 3–18
- [9] Sachsenweger M: *Augenheilkunde*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003
- [10] Seitz B, Blüthner K, Kruse FE, Reinhard T, Sundmacher R: Zu geringe Spendenbereitschaft. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 3326–3330
- [11] Cursiefen C, Seitz B, Kruse FE: Hornhauttransplantation: Glänzende Bilanz und viele Perspektiven. *Dtsch Arztebl International* 2005; 102: 3078–3080
- [12] Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K: *Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018
- [13] Seitz B, Cursiefen C, El-Husseiny M, Viestenz A, Langenbacher A, Szentmáry N: DALK und perforierende Laserkeratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus. *Ophthalmologie* 2013; 110: 839–848
- [14] Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S: Corneal transplantation. *Lancet* 2012; 379: 1749–1761
- [15] Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013; 120: 1778–1785
- [16] Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J: Re: Jester JV, Murphy CJ, Winkler M,

- Bergmanson JP, Brown D, Steinert RF, Mannis MJ: Lessons in Corneal Structure and Mechanics to Guide the Corneal Surgeon (*Ophthalmology* 2013;120:1715-1717). *Ophthalmology* 2014; 121: e18
- [17] Jester J V., Murphy CJ, Winkler M, Bergmanson JPG, Brown D, Steinert RF, Mannis MJ: Lessons in Corneal Structure and Mechanics to Guide the Corneal Surgeon. *Ophthalmology* 2013; 120: 1715–1717
- [18] McKee HD, Irion LCD, Carley FM, Brahma AK, Jafarinasab MR, Rahmati-Kamel M, Kanavi MR, Feizi S: Re: Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (*Ophthalmology* 2013;120:1778–85). *Ophthalmology* 2014; 121: e24–e25
- [19] Billingham RE. BT: Studies on the problem of corneal homografts. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences* 1953; 141: 392–406
- [20] Medawar PB: Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *J Exp Pathol* 1948; 29: 58–69
- [21] Ono SJ: The birth of transplantation immunology: the Billingham-Medawar experiments at Birmingham University College London 1951. *J Exp Biol* 2004; 207: 4013–4014
- [22] Streilein JW: New thoughts on the immunology of corneal transplantation. *Eye* 2003; 17: 943–948
- [23] Joachim S, Schmid H: Die Immunologie des Auges. *Allerg J Int* 2014; 23: 14–15
- [24] Stein-Streilein J, Caspi RR: Immune privilege and the philosophy of immunology. *Front Immunol* 2014; 5: 2–3
- [25] Streilein JW, Masli S, Takeuchi M, Kezuka T: The eye's view of antigen presentation. *Hum Immunol* 2002; 63: 435–443
- [26] Summerlin WT: Allogeneic transplantation of organ cultures of adult human skin. *Clin Immunol Immunopathol* 1973; 1: 372–384
- [27] De Quengsy GP: Précis ou cours d'opérations sur la chirurgie des yeux: puisé dans le sein de la pratique & enrichi de figures en taille-douce. Vol. 2 Didot: Paris; 1789
- [28] Maghsoudlou P, Sood G, Akhondi H: Cornea Transplantation. *StatPearls Treasure Island (FL)*; 2021
- [29] Rohrbach JM, Trost F: Die Geschichte der Keratoplastik. *Z prakt Augenheilkd* 2004; 49: 469–477
- [30] Wilhelmus KR: Corneal transplantation: A history in profiles. *Hirschberg History of Ophthalmology, The Monographs, Volume 6. Cornea* 2000; 19: 413–414

- [31] Fanta H: Eduard Zirm (1863-1944). *Klin Monbl Augenheilkd* 1986; 189: 64–66
- [32] Reisinger F: Die Keratoplastik, ein Versuch zur Erweiterung der Augenheilkunst. *Bay Ann Chir Augenhk Gebh* 1824; 1: 207–215
- [33] Zirm E: Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Albrecht von Graefe's Arch Klein Exp Ophthalmol* 1906; 64: 580–593
- [34] Ardjomand N, Komericki P, McAlister JC, Faschinger C, El-Shabrawi Y, Wedrich A: 100 Jahre erfolgreiche Hornhauttransplantation. *Spektrum Augenheilkd* 2007; 21: 144–153
- [35] Calabrese S, Wenkel H, Rummelt C, Kruse F, Cursiefen C: Histopathologische Untersuchung von retrokornealen Membranen bei irreversiblen Transplantatversagen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010; 227: 815–818
- [36] Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH: Centennial review of corneal transplantation. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 642–657
- [37] Library SP: Vladimir Filatov Sciencephoto. Im Internet: <https://www.sciencephoto.com/media/442579/view/vladimir-filatov-russian-ophthalmologist>; Stand: 28.07.2021
- [38] Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K: Corneal grafting and banking. *Dev Ophthalmol* 2009: 1–14
- [39] Filatov VP, Sitchevska O: Transplantation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1935; 13: 321–347
- [40] Filatov VP: Transplantation of the cornea from preserved cadavers' eyes. *Lancet* 1937; 229: 1395–1397
- [41] Sitchevska O: Optical transplantation of the cornea and tissue therapy. *Arch Ophthalmol* 1947; 37: 698–700
- [42] Paton D: The founder of the first eye bank: R. Townley Paton, MD. *Refract Corneal Surg* 1991; 7: 190–195
- [43] Löhlein W: Fortschritte auf dem Gebiet der Hornhauttransplantation. Bericht über die 52. Zusammenkunft der DOG. München: Bergmann Verlag; 1938
- [44] Löhlein W: Erfahrungen auf dem Gebiet der Hornhautüberpflanzung. Rückblick auf etwa 300 eigene Keratoplastiken. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1950; 151: 1–45
- [45] Jeng BH: Preserving the cornea: corneal storage media. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 332–337
- [46] Stocker FW: The endothelium of the cornea and its clinical implications. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1953; 51: 669–786



- [47] McCarey BE, Kaufman HE: Improved corneal storage. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 165–173
- [48] McCarey BE, Meyer RF, Kaufman HE: Improved corneal storage for penetrating keratoplasties in humans. *Ann Ophthalmol* 1976; 8: 1488-1492,1495
- [49] Doughman DJ: The ultrastructure of human organ-cultured cornea. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 516
- [50] Alberth B: Prevention of vascularization of the transplanted cornea by orally administered prednisolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1961; 163: 562–574
- [51] Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B: Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG–Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol* 2018; 188: 91–98
- [52] Universitätsklinikum Saarland (2019) Einweihung des Klaus-Faber-Zentrums für Hornhauterkrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz am UKS. Im Internet: [https://www.uniklinikum-saarland.de/de/aktuelles/einzelansicht\\_news/aktuellesseite/article/einweihung-des-klaus-faber-zentrums-fuer-hornhauterkrankungen-inkl-lions-hornhautbank-saar-lor-lux/](https://www.uniklinikum-saarland.de/de/aktuelles/einzelansicht_news/aktuellesseite/article/einweihung-des-klaus-faber-zentrums-fuer-hornhauterkrankungen-inkl-lions-hornhautbank-saar-lor-lux/); Stand: 03.08.2021
- [53] Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB: Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye* 2009; 23: 1288–1294
- [54] Heindl LM, Cursiefen C: Split-Cornea-Transplantation - ein neues Konzept gegen Spendermangel. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012; 229: 608–614
- [55] Schaub F, Simons HG, Enders P, Bachmann BO, Roters S, Cursiefen C, Heindl LM: Hornhautspende: Ein Dilemma zwischen wachsender Nachfrage und sinkender Spenderrate. *Ophthalmologie* 2016; 113: 1058–1065
- [56] Cursiefen C, Kruse FE: Posteriore lamelläre Keratoplastik (DSAEK). *Ophthalmologie* 2008; 105: 183–192
- [57] Cursiefen C, Kruse FE: Posteriore lamelläre Keratoplastik (DSAEK). *Ophthalmologie* 2009; 106: 939–954
- [58] Cursiefen C, Heindl LM: Perspektiven der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2011; 108: 833–839
- [59] Schaub F, Heindl LM, Enders P, Roters S, Bachmann BO, Cursiefen C: Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2017; 114: 1019–1026
- [60] Reinhard WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM: Deep anterior

- lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011; 118: 209–218
- [61] Anwar M, Teichmann KD: Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 398–403
- [62] Seitz B, Langenbucher A, Meiller R, Kus MM: Dezentrierung der Spenderhornhaut bei mechanischer und Excimerlaser Trepanation für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000; 217: 144–151
- [63] Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH: Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 2005; 102: 1128–1139
- [64] Brightbill FS, Polack FM, Thomas S: A comparison of two methods for cutting donor corneal buttons. *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 500–506
- [65] Krumeich JH, Grasl MM, Binder PS, Knülle A: Geführtes Trepannsystem für perforierende Keratoplastiken. In: 3. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsen Implantation. Vienna: Springer Vienna; 1990: 450–456
- [66] Naumann G, Seitz B, Lang G, Langenbucher A, Kus M: Excimer-Laser-193 nm-Trepanation bei der perforierenden Keratoplastik - Bericht über die ersten 70 Patienten. *Klin Monbl Augenheilkd* 1993; 203: 252–261
- [67] Sauer R, Seitz B, Mardin C, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Viestenz A, Kühle M, Naumann GOH: Einfluss des Innendrucks auf die Schnittwinkel in Humanhornhäuten bei der Spendertrepanation mit dem Er:YAG-Laser für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003; 220: 396–403
- [68] Wilbanks GA, Cohen S, Chipman M, Rootman DS: Clinical outcomes following penetrating keratoplasty using the Barron-Hessburg and Hanna corneal trephination systems. *Cornea* 1996; 15: 589–598
- [69] Fuentes E, Gueudry J, Muraine M: A new trepanation technique for penetrating keratoplasty in cases of large corneal perforation. *Journal of EuCornea* 2019; 2: 1–5
- [70] Hoffmann F: Nahttechnik bei perforierender Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 1976; 169: 584–590
- [71] Mackensen G: Suture material and technique of suturing in microsurgery. *Bibl Ophthalmol* 1968; 77: 88–95
- [72] Maier P, Reinhard T: Keratoplastik: Lamellieren oder perforieren? Teil 1: Perforierende Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2009; 106: 563–570
- [73] Franceschetti A, Doret M: Hornhauttransplantation à chaud. *Klin Monbl Augenheilkd* 1950; 117: 449–458

- [74] Philipp W, Speicher L: Langzeitergebnisse nach Keratoplastik à chaud. *Spektrum Augenheilkd* 2006; 20: 2–5
- [75] Geerling G, Duncker GIW, Krumeich J, Melles GRJ: Lamelläre Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2005; 102: 1140–1151
- [76] Maier P, Reinhard T: Keratoplastik: Lamellieren oder perforieren? Teil 2: Lamelläre Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2009; 106: 649–663
- [77] Mühlbauer F: Über die Transplantation der Cornea. Gekrönte Preisschrift Jos Lindauer, München 1840. In: *Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medizin*. Leipzig, Otto Wigand Verlag 1842; 267–268
- [78] Van Dooren B, Mulder PGH, Nieuwendaal CP, Beekhuis WH, Melles GRJ: Endothelial cell density after posterior lamellar keratoplasty (Melles techniques): 3 years follow-up. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 211–217
- [79] Song CD, Garcia-Valenzuela E, Hubbard GBI, Aaberg TMS: Corneal transplantation. *Medical Management of the Surgical Patient* 2006; 379: 700–701
- [80] Maier P, Reinhard T, Cursiefen C: Hauchdünne Hornhauttransplantate – schnelle und gute Sehschärfenerholung. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 365–372
- [81] Tillett CW: Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1956; 41: 530–533
- [82] Melles GRJ, Eggink FAGJ, Lander F, Pels E, Rietveld FJR, Beekhuis WH, Binder PS: A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998; 17: 618
- [83] Heintelmann S, Maier P, Reinhard T: Perspektiven der hinteren lamellären Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2011; 108: 825–832
- [84] Cursiefen C, Kruse FE: DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Ophthalmologie* 2010; 107: 370–376
- [85] Melles GRJ, Wijdh RHJ, Nieuwendaal CP: A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004; 23: 286–288
- [86] Melles GRJ: Posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2006; 25: 879–881
- [87] Schoenberg ED, Price FW, Miller J, McKee Y, Price MO: Refractive outcomes of descemet membrane endothelial keratoplasty triple procedures (combined with cataract surgery). *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1182–1189
- [88] Das S, Langenbucher A, Jacobi C, Nguyen NX, Kruse FE, Naumann GOH, Seitz B: Long-term refractive and visual outcome after penetrating keratoplasty only versus the triple procedure in Fuchs' dystrophy. *Graefes Arch for Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1089–1095
- [89] Wilhelm F: Zur Geschichte der Hornhautkonservierung. 3. Zusammenkunft der Julius-

- Hirschberg-Gesellschaft mit der Société Francophone d'Histoire de l'Ophthalmologie in Luxemburg. 2003: 14
- [90] Schrage N, Reinhard T, Seitz B, Hermel M, Böhringer D, Reinshagen H: Leistungsbericht der Deutschen Hornhautbanken 2009. *Ophthalmologe* 2011; 108: 278–280
- [91] Montgomery FU, Cichutek K, Scriba PC, Reinhard T: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung. *Dtsch Arztebl* 2018; 111: 1–18
- [92] Böhringer D, Maier P, Sundmacher R, Reinhard T: Costs and financing. A cost calculation of an up-to-date eye bank in Germany. *Dev Ophthalmol* 2009; 43: 120–124
- [93] Diel F, Lessing C: Qualitätssicherung: Einheitliche Richtlinie mit Gestaltungsspielraum. *Dtsch Arztebl* 2016; 113: 2020–2032
- [94] Schroeter J, Maier P, Bednarz J, Blüthner K, Quenzel M, Pruß A, Reinhard T: Arbeitsrichtlinien. *Ophthalmologe* 2009; 106: 265–276
- [95] Enders C, Lang G, Lang G, Werner J: Zertifizierung des Qualitätsmanagements nach DIN EN ISO 9001:2015. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017; 234: 886–890
- [96] Wolf K, Kossack P: Qualitätsmanagement im Krankenhaus verstehen und anwenden. 1. Auflage. Düsseldorf: Symposion Publishing; 2016
- [97] Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). 2021: <https://www.organspende-info.de/>. Im Internet: <https://www.organspende-info.de/>; Stand: 27.07.2021
- [98] von Thannhausen M-S: Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG). *Der Todesbegriff im Strafrecht* 2016: 1–33
- [99] Röck T, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Röck D: Organ transplantation scandal influencing corneal donation rate. *Int J Ophthalmol* 2017; 10: 1001–1003
- [100] Schroeter J, Wilkemeyer I, Herrlinger F, Pruss A: Comparison of in situ corneoscleral disc excision versus whole globe enucleation in cornea donors regarding microbial contamination in organ culture medium – a prospective monocentric study over 9 years. *Transfus Med Hemother* 2012; 39: 391–394
- [101] Li S, Bischoff M, Schirra F, Langenbacher A, Ong M, Halfmann A, Herrmann M, Seitz B: Korrelation zwischen mikrobiellem Wachstum in Bindehautabstrichen von Hornhautspendern und Kontamination des Organkulturmediums. *Ophthalmologe* 2014; 111: 553–559

- [102] Elisabeth P, Hilde B, Ilse C: Eye bank issues: II. Preservation techniques: warm versus cold storage. *Int Ophthalmol* 2008; 28: 155–163
- [103] Redbrake C, Salla S, Frantz A, Reim M: Untersuchungen zum Energiestoffwechsel der humanen Hornhaut in verschiedenen Kultursystemen. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997; 210: 213–218
- [104] Mergemann H, Hagenah M, Winter R: Endothelial alterations of human donor corneas stored in optisol for four weeks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1860
- [105] Doughman DJ, Harris JE, Schmitt MK: Penetrating keratoplasty using 37 C organ cultured cornea. *Trans Sect on Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81: 778–793
- [106] Engelmann K, Winter R: Qualitätskontrolle in der Hornhautbank - eine notwendige Maßnahme? *Klin Monbl Augenheilkd* 1993; 203: 262–268
- [107] Wilhelm FW, Duncker GIW, Bredehorn T: *Augenbanken*. Berlin-New York: De Gruyter Verlag; 2002
- [108] McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ: Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea* 2008; 27: 1–16
- [109] Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G: Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 167–173
- [110] Hyde R: German doctors call for reform after organ scandal. *Lancet* 2012; 380: 1135
- [111] Schwettmann L: Decision solution, data manipulation and trust: The (un-)willingness to donate organs in Germany in critical times. *Health Policy* 2015; 119: 980–989
- [112] Reinshagen H, Maier PC, Böhringer D: Aktivitäten der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft: Leistungsbericht 2018. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 112: 70–72
- [113] Röck T, Hofmann J, Thaler S, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Yoeruek E, Röck D: Factors that influence the suitability of human organ-cultured corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 135–141
- [114] Hofmann N, Wittmershaus I, Salz A-K, Börgel M: Cornea procurement and processing up to 72 Hours: No Risk for Cornea Transplant Quality. *Transfus Med Hemother* 2021; 48: 3–11
- [115] Victor TN, Báo SN, Loiola DS, Lucas MB, Chalita MRC, Sampaio TL: Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017. *Rev bras Oftalmol* 2019; 78: 227–232

- [116] America EBA of: Eye banking statistical report 2019. Im Internet: <https://restoresight.org/what-we-do/publications/statistical-report/>; Stand: 28.07.2021
- [117] Armitage WJ, Easty DL: Factors influencing the suitability of organ-cultured corneas for transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 16–24
- [118] Gavrilov J-C, Borderie VM, Laroche L, Delbosc B: Influencing factors on the suitability of organ-cultured corneas. *Eye* 2010; 24: 1227–1233
- [119] Tanyildiz B, Gökteş E, Tutaş Günaydın N, Zorlutuna Kaymak N, Kanar HS, Kandemir B: Epidemiological characteristics of corneal donors at a tertiary referral center in Turkey: An eye bank study. *Exp Clin Transplant* 2020; 19: 367–373
- [120] Kwon JW, Cho KJ, Kim HK, Lee JK, Gore PK, McCartney MD, Chuck RS: Analyses of factors affecting endothelial cell density in an eye bank corneal donor database. *Cornea* 2016; 35: 1206–1210
- [121] Sugar A, Gal RL, Beck RW, Ruedy KJ, Blanton CL, Feder RS, Hardten DR, Holland EJ, Lass JH, Mannis MJ, O’Keefe MB, Cornea Donor Study Group: Baseline donor characteristics in the Cornea Donor Study. *Cornea* 2005; 24: 389–396
- [122] Gain P, Thuret G, Chiquet C, Rizzi P, Pugniat JL, Acquart S, Colpart JJ, Le Petit JC, Maugery J: Cornea procurement from very old donors: post organ culture cornea outcome and recipient graft outcome. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 404–411
- [123] Builles N, Kodjikian L, Burillon C, Damour O: Major endothelial loss from corneas in organ culture: importance of second endothelial count. *Cornea* 2006; 25: 815–820
- [124] Schroeter J, Ruggeri A, Thieme H, Meltendorf C: Impact of temporary hyperthermia on corneal endothelial cell survival during organ culture preservation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 753–758
- [125] Schroeter J, Meltendorf C, Ohrloff C, Rieck P: Influence of temporary hypothermia on corneal endothelial cell density during organ culture preservation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 369–372
- [126] Parekh M, Peh G, Mehta JS, Ahmad S, Ponzin D, Ferrari S: Effects of corneal preservation conditions on human corneal endothelial cell culture. *Exp Eye Res* 2019; 179: 93–101
- [127] Rodríguez-Calvo de Mora M, Groeneveld-van Beek EA, Frank LE, van der Wees J, Oellerich S, Bruinsma M, Melles GRJ: Association between graft storage time and donor age with endothelial cell density and graft adherence after descemet membrane endothelial keratoplasty. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 91
- [128] Valtink M, Donath P, Engelmann K, Knels L: Effect of different culture media and

- deswelling agents on survival of human corneal endothelial and epithelial cells in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 285–295
- [129] Bednarz J, Doubilei V, Wollnik PC, Engelmann K: Effect of three different media on serum free culture of donor corneas and isolated human corneal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1416–1420
- [130] Röck D, Wude J, Bartz-Schmidt KU, Yoeruek E, Thaler S, Röck T: Factors influencing the contamination rate of human organ-cultured corneas. *Acta Ophthalmol* 2017
- [131] Fuest M, Plum W, Salla S, Walter P, Hermel M: Conjunctival and intraocular swabs for the microbiological assessment of donor corneas. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: 70–75
- [132] Raj A, Mittal G, Bahadur H: Factors affecting the serological testing of cadaveric donor cornea. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 61–65
- [133] EEBA. *Annually directory* 26th edition. 2018
- [134] Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, Nault V, Valiquette L: Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000–2010. *PLoS One* 2014; 9: e99677
- [135] Armitage WJ, Jones MNA, Zambrano I, Carley F, Tole DM: The suitability of corneas stored by organ culture for penetrating keratoplasty and influence of donor and recipient factors on 5-year graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 55: 784–791
- [136] Engstrom MB, Williams RS, Mathes KJ: Establishing a quality index: One eye bank's experience developing a quality measurement tool for reporting on tissue safety and regulatory compliance. *International Journal of Eye Banking* 2018; 6: 1–4
- [137] Acharya M, Biswas S, Das A, Mathur U, Dave A, Singh A, Dubey S: Quality indicators for eye bank. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 389–393
- [138] Acharya M, Biswas S, Das A, Dave A, Mathur U: Impact of quality assurance on utilization of corneal tissues in a community eye bank. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31: 387–393
- [139] Pluzsik MT, Seitz B, Flockerzi FA, Langenbacher A, Tóth G, Bohle RM, Szentmáry N: Changing trends in penetrating keratoplasty indications between 2011 and 2018 – Histopathology of 2123 corneal buttons in a single center in Germany. *Curr Eye Res* 2020; 45: 1199–1204
- [140] Palma-Carvajal F, Morales P, Salazar-Villegas A, Figueroa-Vercellino JP, Spencer F, Peraza-Nieves J, Sabater N, Torras J: Trends in corneal transplantation in a single center in Barcelona, Spain. Transitioning to DMEK. *J Fr Ophtalmol* 2020; 43: 1–6
- [141] Chan SWS, Yucel Y, Gupta N: New trends in corneal transplants at the University of





## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn. Prof. Dr. med. Berthold Seitz, ML, FEBO (Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum UKS in Homburg/Saar) für die Möglichkeit an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum UKS in Homburg/Saar zu promovieren. Ich danke für die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Mona Bischoff-Jung und Herrn Dr. med. Shady Suffo bedanken, die mich stets hilfsbereit und geduldig bei der Erhebung der Daten und Verfassung meiner Dissertationsschrift unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Achim Langenbacher für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit sowie für die Unterstützung bei der Ausarbeitung der Datenbank danken.


Gerne möchte ich mich auf diesem Wege auch bei allen Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/ Saar sowie bei allen Mitarbeitern der LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz bedanken, welche mir bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit geholfen haben.

Meinen Eltern, meiner Frau Nicole und meinen Geschwistern danke ich für Ihre Unterstützung sowie Ermutigungen und Zusprüche während der Fertigstellung dieser Dissertation.

## **8 Lebenslauf des Autors**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

## Anhang A Entgegennahme- und Anonymisierungsprotokoll

	<b>Qualitätsmanagement-Handbuch</b>	<b>Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/ Westpfalz</b>
	Anlage B.3.0., Entgegennahme- und Anonymisierungsprotokoll	

### Entgegennahme- und Anonymisierungsprotokoll

#### Spender

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ geb.am: \_\_\_\_\_

verstorben am: \_\_\_\_\_ um: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_

#### Kodierung

Spendernummer: \_\_\_\_\_ ET-Nummer: \_\_\_\_\_

#### Entgegennahme

Beschriftung des Transportbehältnisses eindeutig

➤ Korrekte Zuordnung zu den Spenderdaten möglich Nein  Ja

Primärverpackung des Gewebes verschlossen u. intakt Nein  Ja

Spendergewebe ist makroskopisch unauffällig Nein  Ja

Blutproben vorhanden und eindeutig zuzuordnen Nein  Ja

Abstriche vorhanden und eindeutig zuzuordnen Nein  Ja

Korrekte Lagerung der Korneoskleralkomplexe Nein  Ja

Korrekte Lagerung der Blutproben und Abstriche Nein  Ja

Begleitdokumentation vorliegend Nein  Ja

Unauffällige Entgegennahme Nein  Ja

Auffälligkeiten \_\_\_\_\_

#### Entscheidung

Weitere Prozessierung der Hornhäute möglich Nein  Ja

Ort / Datum		Name / Unterschrift	
Erstellt		Freigabe der zuletzt aktualisierten Version	
Version 1.0	Bischoff	Dr. F. Schirra	
		Dezember 2011	Seite 1 von 1

## Anhang B Fremdanamneseprotokoll

	Qualitätsmanagement-Handbuch	Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/ Westpfalz
	Anlage B.2.1.1., Spender-Fremdanamneseprotokoll	

Spender-Nr.: \_\_\_\_\_ ;

Name und Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

folgende Punkte müssen vor Entnahme abgeklärt werden:

Todesursache: \_\_\_\_\_

1. unbekannte Todesursache, signifikante Erkrankung unbekannter Ätiologie in der Vorgeschichte      Nein       Ja
2. Virale Spendererkrankungen:  
Infektion mit HIV-, Hepatitis B/C, HTLV I/II oder besondere Risikofaktoren für diese Infektionen      Nein       Ja
3. Bakterielle Spendererkrankungen:  
Syphilis oder andere chron. pers. bakt. Infektionen (Brucellose, Fleckfieber u.a. Rickettsiosen, Lepra, Rückfallfieber, Melioidose, Tularämie)      Nein       Ja
4. Protozoenotische Spendererkrankungen:  
Babesiose, Trypanosomiasis (z.B.Chagas-Krankheit), Leishmaniose      Nein       Ja
5. aktive, systemische Infektionen:  
bakteriell, viral, durch Pilze, parasitär oder unklarer Ursache      Nein       Ja
6. Pilzsepsis oder Sepsis mit multiresistenten Keimen (eine bakt. Sepsis mit üblichem Spektrum ist keine KI !!!)      Nein       Ja
7. Zentralnervöse Erkrankungen unklarer Ursache: (M. Alzheimer, M. Parkinson, unklare schnell fortschreitende Demenz, Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose, retrovirale ZNS-Erk.)      Nein       Ja
8. Hämatologische Neoplasien, Leukämien, Lymphome      Nein       Ja
9. Ophthalmologische Spendererkrankungen mit sichtbarer Veränderung der Hornhaut, Z.n. Hornhautchirurgie, Infektionen (lokal), Tumoren des Auges      Nein       Ja
10. Z.n. postexpositioneller Impfung gg. Tollwut innerhalb von 12 Monaten, Z.n. Lebendimpfstoffimpfung innerhalb von 4 Wochen      Nein       Ja
11. Risiko der Krankheitsübertragung durch Prionen: Empfänger von Dura mater-, Cornea-, Sklera-, Hetero- oder Xenotransplantaten; Empfänger von Hypophysenhormonen;

Erstellt		Freigabe der zuletzt aktualisierten Version	
Version 3.0	Bi	Dr. F. Schirra	Prof. Dr. B. Seitz
November 2011		Dezember 2011	Seite 1 von 2

- Diagnostizierte Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Spender oder in der fam. Vorgeschichte Nein  Ja
12. Prämortale Aufnahme von Stoffen, bei denen durch die Transplantation eine für den Empfänger schädliche Wirkung eintreten kann (z.B. Gifte, Schwermetalle) Nein  Ja
13. Spender, bei denen prä mortal durch vorausgegangene Transfusionen eine über 50%ige Plasmaverdünnung eingetreten ist (siehe untenstehende Tabelle zur Berechnung) Nein  Ja
14. Zeitlich begrenzter Ausschluss:  
 2 Jahre nach Heilung von:  
 Salmonellen, Q-Fieber, Tuberkulose, Leptospiren Nein  Ja   
 4 Jahre nach Heilung von Malaria Nein  Ja   
 4 Wochen nach Heilung von Masern, Röteln, VZV, oder anderer schwerwiegender viraler Erkrankungen Nein  Ja
15. Hinweise auf weitere unklare Erkrankungen  
 Besiedlung oder Infektion mit MRSA/ESBL/VRSA Nein  Ja   
Nein  Ja
16. Hinweise auf unvollständige oder unzuverlässige Anamnese, Zweifel an der Aussagegenauigkeit Nein  Ja

Tabelle zur Berechnung der Plasmaverdünnung:

Transfusionen in den letzten 48 h	Anzahl x Volumen
EK	X 300 ml
TK	X 240 ml
FFP	X 270 ml
Andere	X ml .....X.....ml
SUMME	ml

Für die Berechnung herangezogen werden nur die Infusionen, die im jeweils relevanten Zeitraum gegeben wurden; dieser beträgt für:

Kristalloide:

> 1 h vor dem Tod

Kolloide oder Blutprodukte:

> 48 h vor dem Tod

Es darf der Grenzwert von 22,5 ml pro kg KG nicht überschritten werden (sofern keine Prätransfusionsprobe verfügbar ist).

Entscheidung: Hornhautentnahme möglich. Es liegen ausreichende Informationen vor, um die Eignung des Spenders zur Hornhautentnahme beurteilen zu können. Zum Spendezeitpunkt sind keine Kontraindikationen bekannt:


Nein

Ja

Gesprächspartner: \_\_\_\_\_  
 (Name des Arztes/des Angehörigen)

gesprächsführender Arzt der Hornhautbank: \_\_\_\_\_  
 (Name und Unterschrift)

## Anhang C Prüfprotokoll I

	Qualitätsmanagement-Handbuch	Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/ Westpfalz
	Anlage B.3.1., Prüfprotokoll I	

### 1. Spaltlamenuntersuchung (Med. I)

- unauffälliger Befund
- zentrale / periphere Narben
- Z.n. Trauma / Operation; Infektionszeichen
- getrübbte Epithelreste
- Arcus senilis
- Stromatrübungen / Stromaverdünnungen
- auffällige Endothelzellschicht (z.B. Guttae)
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

Spender-Nr:

R / L

Untersucher: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### 1. Endothelzellzählung (Med. I)

- ausgedehnte Mehrzellnekrosen
- Endothelzelldicke manuelle Zählung: \_\_\_\_\_/mm<sup>2</sup>
- Endothelzelldicke automatische Zählung zentral (Navis): \_\_\_\_\_/mm<sup>2</sup>
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

Untersucher: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### 2. Spaltlampenuntersuchung (Med. II)

- unauffälliger Befund
- zentrale / periphere Narbe
- Infektionszeichen -> Hornhaut nicht transplantierbar
- Descemet'sche Falten
- auffällige Endothelzellschicht (z.B. Guttae)
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

Untersucher: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### 2. Endothelzellzählung (Med. II)

- Endothelzelldicke manuelle Zählung: \_\_\_\_\_/mm<sup>2</sup>
- Endothelzelldicke automatische Zählung zentral (Navis): \_\_\_\_\_/mm<sup>2</sup>
- Anmerkungen: \_\_\_\_\_

Untersucher: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Erstellt		Freigabe der zuletzt aktualisierten Version	
Version 2.0	AG HHB	Bischoff	
Oktober 2011		Oktober 2011	Seite 1 von 1

## Anhang D Hornhautentnahmeprotokoll

	Qualitätsmanagement-Handbuch	Lions Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/ West- pfalz
	Anlage B.2.1., Entnahmeprotokoll	

### Entnahmeprotokoll für Spender Nr.

Wird durch die Hornhautbank vergeben

### Spender

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geschlecht: m  w ; geb. am: \_\_\_\_\_

verstorben am: \_\_\_\_\_ um: \_\_\_\_\_

Kreislaufstillstand: \_\_\_\_\_ um: \_\_\_\_\_

Todsursache: \_\_\_\_\_

Zustimmung zur Hornhautspende erfolgte:      Nein     Ja

Kontraindikationsprüfung wurde durchgeführt, mit der Entscheidung,  
die Hornhaut entnehmen zu können      Nein     Ja

Identifizierung des Spenders erfolgte:      Nein     Ja   
(durch Explanteur, anhand: \_\_\_\_\_)

### Entnahme

Entnahmedatum: \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Entnahmeort: \_\_\_\_\_

Methode: corneoskleral       andere: \_\_\_\_\_

entnommene Gewebe: Corneoskleralscheibe      R     L

Kühlung des Verstorbenen:      Nein     Ja

Blutentnahme: Nein     Ja     Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Besonderheiten bei Entnahme/ Bemerkungen: \_\_\_\_\_

➤ **Name/Unterschrift des Explanteurs:** \_\_\_\_\_

Erstellt		Freigabe der zuletzt aktualisierten Version	
Version 3.0	Bischoff	Dr. M. Bischoff	
		November 2014	Seite 1 von 1

Etiketle steriler Mantel

Nummer + Etiketle  
Entnahmesieb

Chargen-Nr.  
Transportmedium:

Linsenstatus:  
 Phak      R  L   
 Aphak     R  L   
 Pseudophak R  L

## Anhang E Hornhautspendeformular

	Qualitätsmanagement-Handbuch Anlage B.1.4.	<b>Lions Hornhautbank</b> <b>Saar-Lor-Lux,</b> <b>Trier/ West-</b> <b>pfalz</b>
	<b>Hornhautspendeformular</b> Begleitschein zur Todesbescheinigung im Universitätsklinikum des Saarlandes und für Teilnehmer des kooperativen Programms	

Patient: \_\_\_\_\_

männl.  weibl., geb. am: \_\_\_\_\_

ETIKETTE

verstorben am: \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_ Uhr

Diagnose: \_\_\_\_\_

Klinik: \_\_\_\_\_ Station: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

**Leichenschau und Todesbestätigung durch folgende(n) Arzt(e)/Ärztin(nen):**

1. Name: \_\_\_\_\_ Tel./Funk: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Uhrzeit \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

2. Name: \_\_\_\_\_ Tel./Funk: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Uhrzeit \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

### medizinische Angaben zur/zum Verstorbenen

akute Viruserkrankung  maligne hämatologische Systemerkrankung

Sepsis  \_\_\_\_\_

Obduktion genehmigt?  ja  nein

Einverständnis für Hornhautspende zur Transplantation   
 und ggf. auch zu Forschungszwecken

Entnahme der Korneoskleralscheibe

durch Einwilligung des Verstorbenen (z.B. Organspendeausweis)

**durch Zustimmung der/des Angehörigen**

Ehepartner  Lebensgefährtin  volljährige Kinder  \_\_\_\_\_ sonstige Angehörige

persönlich  telefonisch

Angehörige nicht einverstanden

Angehörige nicht gefragt / Einverständnis kann von Hornhautbank eingeholt werden

**Name, Adresse und Telefon des Zustimmenden**

Der Zustimmende muß in den letzten 2 Jahren einen persönlichen Kontakt zum Verstorbenen gehabt haben!

**Datum, Name und Unterschrift der/des gesprächsführenden Ärztin/Arztes**

Dieses Dokument bitte umgehend an die 06841-16-22486 faxen

**Vielen Dank!!! Ihre Lions-Hornhautbank (Augenklinik)**

Bei Rückfragen Tel.: 06841-16-22353 oder 06841-16-22337 Hornhautbank-Funk: 2475  
 nach 16.30 Uhr 1. Dienst-Funk: 2481



## Anhang F Einverständniserklärung

	Qualitätsmanagement-Handbuch Anlage B.1.4.1	Lions Horn- hautbank Saar-Lor-Lux, Trier/ West- pfalz
	<b>Einverständniserklärung</b>	

### Hornhautgewebespende Persönliches Einverständnis

Patient: \_\_\_\_\_

männl.  weibl., geb. am: \_\_\_\_\_

ETIKETTE

verstorben am: \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_ Uhr

Nach dem Tod meiner/meines \_\_\_\_\_ bin ich über die Möglichkeit einer Hornhautspende aufgeklärt worden. Ich habe auf Nachfrage erklärt, dass ich zu dem/der Verstorbenen in den letzten zwei Jahren vor dessen/deren Tod persönlichen Kontakt hatte. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich Erklärungen des/der Verstorbenen zur Organspende zu berücksichtigen und bei meiner Entscheidung einen mutmaßlichen Willen des/der Verstorbenen zu beachten habe.

Mir wurden das geplante Vorgehen, der Ablauf sowie Zweck und Nutzen der Entnahme von Herrn/Frau Dr. \_\_\_\_\_ verständlich geschildert. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, die mir alle beantwortet wurden.

Mit der geplanten Entnahme und der weiteren Verwendung des Hornhautgewebes zur Transplantation bin ich einverstanden.

Sollten die Hornhäute nicht zur Transplantation geeignet sein, so gestatte ich eine Verwendung zu Forschungszwecken für das Wohl zukünftiger Patienten.

Gänzlich **unabhängig** von einer möglichen Hornhautentnahme bin ich über die Möglichkeit der Durchführung einer Obduktion aufgeklärt worden und stimme dieser zu.

Datum: \_\_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Datum, Name und Unterschrift der/des Angehörigen

\_\_\_\_\_  
 Verwandtschaftsgrad, Anschrift und Telefonnummer

\_\_\_\_\_  
 Datum, Name und Unterschrift der/des gesprächsführenden Ärztin/Arztes

Anmerkungen zum ärztlichen Gespräch:

Bitte dieses Dokument, **zusammen mit dem HH-Spendeformular**, an die 06841-16-22486 faxen. **Vielen Dank!** Ihre Lions-Hornhautbank (Augenklinik)

Erstellt Januar 2012/ Ag Hornhautbank

Freigabe Januar 2012 / Prof. Seitz