

Neues Lungenorgankonser- vierungssystem zur Erhöhung der Spenderorganzahlen

ZUSAMMENFASSUNG

Ein grundsätzliches Problem bei Lungen-
transplantationen ist der Mangel an Spen-
derorganen. Daraus resultierend versterben
häufig Patienten auf der Warteliste, bevor
sie transplantiert werden können.

Eine Strategie zur Verbesserung dieser Si-
tuation ist es, die Zahl der transplantations-
geeigneten Lungen durch Interventionen zu
erhöhen und somit die Zahl der auf der Warte-
liste verstorbenen Patienten zu verringern.

Zu diesem Zweck ist eine neue Thera-
pie entwickelt worden. Ziel des Lungenbe-
wertungssystems „LS 1“ der Firma Vivo-
Line® ist es, ödematöse Lungen ex-vivo zu
rekonditionieren, zu evaluieren und bis zu
24 Stunden zu konservieren. Durch dieses
Verfahren ist es nach ersten Studien mög-
lich, die Anzahl von transplantationsfähi-
gen Organen zu vergrößern.

Die Behandlung des Organs erstreckt sich
über mehrere Phasen, einschließlich einer
Erfolgskontrolle. Der Erfolg der Behand-
lung wird mittels eines Funktionstests ein-
geschätzt.

SCHLÜSSELWÖRTER

Lungenbewertungssystem, Lungentrans-
plantation, Ex-vivo-Rekonditionierung,
Lungenödem

ABSTRACT

A fundamental problem with lung trans-
plants is the shortage of donor organs. For this
reason patients frequently die on the wait-
ing list, before they can be transplanted.

A strategy to improve this situation may
be to increase the number of suitable lungs
for transplantation through interventions,
and therefore to diminish the number of pa-
tients dying on the waiting list.

For this purpose, a new therapy was de-
veloped. It is the aim of the lung evaluation
system “LS1”, manufactured by the com-
pany VivoLine®, to recondition edematous
lungs ex-vivo, and to evaluate and to con-
serve them for 24 hours. In first studies, this
method showed that the number of suit-
able organs for transplantation could be in-
creased.

The treatment of the organ extends over
several phases, including a performance re-
view. The success of treatment is assessed
by using a function test.

KEY WORDS

Pulmonary evaluation system, lung trans-
plantation, ex vivo reconditioning, pulmo-
nary edema

Einleitung

In den Jahren 2006 und 2007 wurde im
Universitätsklinikum Lund in Schweden
eine Studie durchgeführt, in der von insge-
samt 21 Patienten mit einer Doppel-Lun-
gentransplantation (DLTX) sechs ex-vi-
vo rekonditionierte Organe transplantiert
wurden. Diese sechs Organe sind zuvor
von den Organisationen Eurotransplant,
Scandiatransplant und britischen Organi-
sationen abgelehnt worden. Die 3-Monats-
Überlebensrate der sechs Patienten betrug
100 %. Einer der Patienten verstarb nach
95 Tagen an einer Sepsis und ein weiterer
nach neun Monaten an einer Organabsto-
ßung. Beides ist in keinem unmittelbaren
Zusammenhang mit der Ex-vivo-Rekondi-
tionierung der Lunge zu sehen. Diese Ri-
siken bestehen ebenso bei konventionellen
Transplantationen.

Den restlichen vier Patienten ging es
zwei Jahre nach der Transplantation gut.
Dies sind Ergebnisse einer Studie von
2009. Aussagen über den Zeitraum danach
waren nicht zu recherchieren.

Die Studie hat auch keine signifikanten
Unterschiede bezüglich der Intensiv- und/
oder Gesamtkrankenhausaufenthaltsdau-
er und der Beatmungszeit im Vergleich zu
konventionell Transplantierten ergeben.
Lediglich die Reintubationsrate war auf-
grund postoperativer respiratorischer In-
suffizienz etwas erhöht [1]. Ödematöse
Lungen werden mit der „LS 1“ benann-
ten Technologie der Firma VivoLine ex-
vivo rekonditioniert, evaluiert und bis zu
24 Stunden konserviert [2].

Die LS 1 ist seit Oktober 2010 elemen-
tärer Bestandteil einer neuen Behandlungs-
methode im Deutschen Herzzentrum Ber-

lin (DHZB). In dieser Behandlung werden
Spenderlungen ex-vivo (lat. „außerhalb
des Lebendigen“) wiederhergestellt, be-
wertet und bis zur Transplantation, maxi-
mal aber 24 Stunden, konserviert.

Im Transplantationsprogramm des DHZB
wurden in der Zeit vom April 1986 bis zum
Februar 2011 410 Einzel- bzw. Doppel-Lun-
gentransplantationen durchgeführt.

Da die Bedienung der LS 1 im DHZB
in die Zuständigkeit der Kardiotechnik
fällt, soll diese Arbeit einen Überblick über
die Technik, die Verfahrensweise und die
Gründe für diese neue Behandlungsmetho-
de vermitteln.

DIE VIVO LINE LS 1

Gerätebeschreibung

Die VivoLine LS 1 besteht aus einem Ma-
schinenteil und Einwegmaterialien, die als
Einwegset bezogen werden.

– Der Maschinenteil

Der Maschinenteil der LS 1 besteht aus ei-
nem beweglichen Edelstahlgehäuse. Es
verfügt über ein Steuerpult, eine Jostra-
Rollenpumpe (0,05–6 l/min), verschiede-
ne Anschlüsse (Strom, Wasser, Gas, EDV),
verschiedene Sicherungen und Schalter so-
wie über einen Raum für das Einwegset
mit den nötigen Anschlüssen für Überwa-
chungsoptionen (Temperatur, Druck, Luft-
sensor, Gasgemisch).

Mit dem Steuerpult wird das Gerät be-
dient und es können sämtliche Einstellun-
gen vorgenommen werden. Ein Monitor
visualisiert den Therapieverlauf über eine
bestimmte Zeit bezogen auf ausgewählte
Parameter. Kontrollalarmlinien werden ange-
zeigt, können analysiert, bestätigt und be-
hoben werden.

Die gemessenen und als Verlaufskur-
ve visualisierten Parameter sind der aktu-
elle Perfusionsdruck, der aktuelle Perfusi-
onsfluss und die Ist-Temperatur der Lunge.
Weitere gemessene und errechnete Werte
sind die Oxygenator-Temperatur und der
PVR-Wert (beschreibt den pulmonalen Ge-
fäßwiderstand). Des Weiteren werden die
eingestellten Maximalwerte für den Per-

fusionsdruck und den Perfusionsfluss, die eingestellte Organ-Solltemperatur, die Behandlungszeit, die aktuelle Behandlungsphase, die Uhrzeit und evtl. vorhandene Alarme angezeigt.

DAS EINWEGMATERIAL

Das Einwegset besteht aus sechs Teilen:

- zwei sterilen Tüchern für den Maschinenteil
- einer Lungenkammer mit einem 3/8"-Schlauchsatz mit Silikonpumpenschlauchsegment, einem Oxygenator Capiox RX 25 von Terumo (Membranoxygenator mit Hohlfasern aus Polypropylen, ca. 2,5 m² Membranoberfläche, 7 l/min Maximalfluss) und einem arteriellen Pall-AutoVent-Filter
- einem Priming-Set (Priming-Phase), unter anderem bestehend aus zwei Infusionssets zum Einfüllen des Perfusats und zum Befüllen des Druckmesssystems und einem Beutel zum Befüllen des Heiz-/Kühlkreislaufs
- Verbindungsschläuchen für das Organ, unter anderem bestehend aus einer Arterienkanüle und drei verschiedenen großen Endotrachealtuben
- Material zur Konservierung („Topical Cooling“)
- einem Beutel für den Flüssigkeitsabfall (Empty-Fluid-Phase)

Zusätzlich erforderliche medizintechnische Ausstattung

Zusätzlich werden für den Einsatz der „LS 1“ ein druckreguliertes, volumenkontrolliertes Beatmungsgerät, ein Blutgasanalysegerät, medizinischer Sauerstoff und ein Gasgemisch aus 93 % Stickstoff und 7 % Kohlenstoffdioxid benötigt, welches von der Firma Linde Gas fertig gemischt bezogen werden kann.

FUNKTIONSPRINZIP

Das Grundkonzept der LS 1 besteht darin, dass das Spenderorgan (Einzel- oder Doppel-Lunge) erwärmt, mit einer speziellen Lösung perfundiert, ventiliert, die wiedererreichte Funktion beurteilt und bis zur Transplantation konserviert wird.

Zu Beginn der zu durchlaufenden Phasen wird das Spenderorgan in die Lungenkammer des Gerätes gelegt. Die Pulmonalarterie wird mit einer Tabaksbeutelnaht an der 3/8"-Perfusionskanüle befestigt, die das Organ mit dem System der LS 1 verbindet. Die Trachea wird mit einem Endotrachealtubus intubiert.

Nun kann die Lunge perfundiert und mit einem externen Respirator ventiliert werden.

Die Perfusionslösung fließt mittels einer Rollenpumpe vom Boden der Lungenkammer über einen dortigen Abfluss durch das Schlauchsystem der LS 1 in den Oxygenator und Wärmetauscher. Bei geschlossenem Filter-Shunt fließt die Lösung über einen arteriellen Filter zur Lunge. Der Filter-Shunt ist eine Sicherheitseinrichtung, um im Notfall den arteriellen Filter umgehen zu können und somit eine Perfusion aufrechtzuerhalten. Durch die Perfusionskanüle gelangt das Perfusat in die Pulmonalarterie, von dort aus nimmt es den physiologischen Weg durch die Lunge, tritt über die Inzision des linken Vorhofs wieder aus und sammelt sich am Boden der Lungenkammer. Hier beginnt der Kreislauf erneut.

Der Lungenperfusionsdruck wird äquivalent dem physiologischen Pulmonalarteriendruck kontinuierlich unter 20 mmHg gehalten.

Die entscheidenden Phasen der Organbehandlung werden als Reconditioning (Überholen), Evaluation (Bewerten), Cooling and Preservation (Kühlung und Erhaltung) bezeichnet.

Weitere Gerätephasen sind Priming (das Gerät wird für die Behandlung vorbereitet und mit 2,5 Litern Perfusionslösung gefüllt), Stand-by (das Gerät ist nicht in Betrieb, aber betriebsbereit), Empty Fluid (Entleerung des Systems nach erfolgter Behandlung) und Shut-down (Abschaltung des Geräts).

Auf die Phasen der Organbehandlung wird hier genauer eingegangen.

Die Reconditioning-Phase

In der Reconditioning-Phase wird die Lunge mit einer sauerstoffhaltigen Lösung perfundiert. Diese Perfusionslösung besteht aus 2000 ml STEEN Solution™, 500 ml ABO-kompatiblen Erythrozytenkonzentrat, Heparin, Antibiotika und Addex Tham.

STEEN Solution ist eine physiologische Elektrolytlösung aus Humanalbumin 7 % und Dextranen (hochmolekulare Biopolysaccharide nur aus Glucoseeinheiten), die einen sehr hohen kolloidosmotischen Druck ausübt. Hergestellt wird die nach ihrem Erfinder Prof. Stig Steen benannte Lösung von der schwedischen Firma Vitrolife AB [3].

ABO-kompatibles Erythrozytenkonzentrat wird als physiologischer Sauerstoffträger gebraucht, dem einmalig 10.000 IE Heparin zur Antikoagulation zugesetzt wird.

Als Antibiotika werden 500 mg Zienam® zum Perfusat hinzugefügt. Dies dient der Prophylaxe bestimmter Infektionen, die bei einer Kontamination im Operationsgebiet auftreten bzw. auftreten können oder

postoperativ besonders schwerwiegend sein könnten.

Addex Tham [4] (organisches Amin) wird als Protonenakzeptor zum Einstellen des pH-Wertes der Lösung auf 7,4 beigegeben.

In der Reconditioning-Phase wird der Oxygenator mit Sauerstoff gespeist und das Perfusat mit Sauerstoff angereichert. Die Lunge wird so mit Sauerstoff versorgt und gleichzeitig diffundiert die extravasale Flüssigkeit des Lungenödems in das Perfusat. Dies wird durch den hohen kolloidosmotischen Druck erreicht. Der kolloidosmotische Druck im Priming beträgt etwa 42 mmHg, der KOD der mit Erythrozyten versetzten, fertigen Perfusionslösung noch immer 35 mmHg. Der Blutplasma-Normwert beträgt 25 mmHg. Die bestehende Differenz ist die Triebkraft für die Flüssigkeitsverschiebung in das Perfusat.

Am Wärmetauscher wird die gewünschte Organtemperatur von 36 °C bis 37 °C eingestellt. Die initial 18 °C kalte Lunge wird automatisch durch das Perfusat mit einem maximalen Temperaturgradienten von 8 °C erwärmt. In dieser Phase beträgt der höchst mögliche Perfusionsfluss 4 l/min, wird aber durch den Perfusionsdruck von maximal 15–20 mmHg durchreguliert.

In dieser Phase wird die Lunge ab einer erreichten Temperatur von 32 °C durch einen externen Respirator belüftet. Der Respirator befindet sich in einem druckkontrollierten, volumenlimitierten Beatmungsmodus, dessen Grenzwerte bezüglich Maximaldruck und Maximalvolumen nach einem festgelegten Schema vom Chirurgen bzw. Anästhesisten approximiert werden. Es wird ein FiO₂ von 50 %, eine Atemfrequenz von 12–15/min und ein PEEP von 5 cmH₂O eingestellt. Hierbei sollte das Ventilationsvolumen das 1,5fache des Perfusionsvolumens nicht überschreiten.

Eventuell vorhandene Atelektasen können durch eine kurzzeitige PEEP-Erhöhung beseitigt werden.

Von einem Rückgang des Ödems ist auszugehen, wenn der Perfusionsdruck bei gleichbleibendem Perfusionsfluss und stabilen Respiratoreinstellungen sinkt.

Unter ständiger Kontrolle des pH-Wertes und des Gasgehaltes der Perfusionslösung wird das Organ nun über einen von der Qualität des Organs abhängigen Zeitraum rekonditioniert. Die maximale Behandlungsdauer in den Phasen Priming, Reconditioning, Evaluation und Cooling beträgt sechs Stunden. Dies ist durch die Herstellervorgabe des Oxygenators be-

dingt, der eine maximale Betriebszeit von sechs Stunden vorschreibt.

Ist die Zieltemperatur von 36 °C bis 37 °C erreicht, sollte bei den genannten Beatmungsparametern eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt werden. Ist ein pO_2 von > 300 mmHg und ein pCO_2 < 45 mmHg erreicht, kann die Reconditioning-Phase verlassen werden.

Evaluation-Phase

Der nächste entscheidende Schritt ist die Evaluation-Phase. Hier wird der Erfolg der vorangegangenen Reconditioning-Phase überprüft und beurteilt.

Statt Sauerstoff wird jetzt ein Gasgemisch aus 93 % Kohlenstoffdioxid (CO_2) und 7 % Stickstoff (N_2) in den Oxygenator geleitet, was eine Entsättigung des Perfusats zur Folge hat. Damit wird dort eine Gaskonstellation hergestellt, welche der des venösen Blutes in der Lungenarterie entspricht.

Unterdessen wird die Lunge weiter vom Respirator belüftet.

Es ist sicherzustellen, dass kein Sauerstoff durch den Oxygenator in die Perfusionslösung gelangt, da sonst eine falsche Beurteilung der Organfunktion die Folge wäre. Jetzt finden unter sich veränderten inspiratorischen O_2 -Konzentrationen (FiO_2 100 % und FiO_2 21 %) mehrere BGAs statt.

Zwischen den einzelnen Abnahmen sollten zehn Minuten vergehen. Von den Ergebnissen der BGAs können Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit des behandelten Organs gezogen werden.

Die Funktion der Lunge wird als akzeptabel eingestuft, wenn unter einem FiO_2 von 100 % ein pO_2 von > 300 mmHg und ein pCO_2 von < 45 mmHg und unter einem FiO_2 von 21 % ein pO_2 von > 98 mmHg und ein pCO_2 von < 45 mmHg gemessen wird.

Es besteht zusätzlich die Möglichkeit, die Lunge erneut über den vorhandenen Inspektionsport bronchoskopisch zu beurteilen, um das BGA-gestützte Ergebnis optisch zu prüfen.

Ist die Funktion also zufriedenstellend, wird die Cooling-Phase eingeleitet.

Entspricht die Funktion nicht der Zielsetzung, kann die Rückkehr in die Reconditioning-Phase beschlossen werden. Dieses Vorgehen kann beliebig oft in den vorgegebenen sechs Stunden wiederholt werden, da aber der Übergang in die Evaluation-Phase anhand der beschriebenen BGA-Parameter entschieden wird, erscheint ein häufiger Wechsel nicht wahrscheinlich. Nach wiederholtem Durchlauf der Reconditioning-Phase wird der Erfolg erneut mittels BGAs kontrolliert.

Cooling- und Preservation-Phase

Ist der Funktionstest positiv ausgefallen, kann die Lunge wieder auf 18 °C abgekühlt und konserviert werden.

In der Cooling-Phase wird die Sauerstoffeinleitung in die Perfusionslösung wieder aufgenommen. Die Belüftung des Organs wird beendet, die Trachea wird geklemmt, wobei ein halber Atemzug in der Lunge verbleibt. Der Respirator kann von der LS 1 getrennt werden.

Die gewünschte Solltemperatur wird eingestellt und das Organ so lange perfundiert, bis diese erreicht ist. Dann wird auch die Perfusion gestoppt.

Der jetzt folgende Behandlungsabschnitt wird als „Topical Cooling“ bezeichnet, da das Organ mit örtlich aufgelegten Tüchern von außen weitergekühlt wird. Die Tücher werden nach Verschluss der Pulmonalarterienkanüle von der Perfusionslösung benässt und damit wird eine Befeuchtung und Temperaturregulation gewährleistet.

Jetzt wird in die Preservation-Phase übergegangen. Sie ermöglicht eine Konservierung des Organs bis zu 24 Stunden. Dazu wird die Temperatur festgelegt, der Perfusatfluss auf 2,5 l/min eingestellt und eine Kuppel als Abdeckung auf die Lungenkammer gesetzt.

Vor der Organtransplantation ist der Verlauf der Aufzeichnungen zu kontrollieren,



Abb. 1: LS 1: Frontansicht, mit Einwegmaterial bestückt (sterile Seite).
Quelle: VivoLine Medical AB



Abb. 2: LS 1: Rückansicht, mit Einwegmaterial bestückt (reine Seite).
Quelle: VivoLine Medical AB

ob schädigende Einflüsse während der Preservation-Phase aufgetreten sind.

FAZIT

Dieses Verfahren kann die Anzahl der potenziellen Spenderlungen erhöhen, ist aber kompliziert, benötigt viel Ausrüstung und gut geschultes Personal.

Es existieren gute Ergebnisse für eine bisher kleine Patientengruppe. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor.

Es wird sich in Zukunft zeigen, ob und in welchem Umfang man mit der VivoLine LS 1 das formulierte Ziel erreichen kann, zurzeit liegen noch keine klinischen Daten vom DHZB bezüglich dieses Projekts vor.

LITERATUR

[1] Lindstedt S, Hlebowicz J, Koul B, Wierup P, Sjögren J, Gustafsson R, Steen S, Ingemansson R: *Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo*. *Interact Card Vasc Thor Surg* 2011; 12: 162–165

[2] VivoLine Medical AB, *Bedienungsanleitung LS 1*, S. 64

[3] Vitrolife AB: *„Transplantation Products, Steen Solution“*, URL: www.vitrolife.com/transplantation/index (14.03.2011)

[4] pubChem (2011): *„Addex Tham, Tromethamine“*, URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary> (14.03.11)

Lars Romeike
Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
romla@gmx.de