

10. Tsui SSL, Feccia M, Ongcharit P et al. Heart and lung transplantation from poisoned brain-dead donors: a 10 year United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:78.
11. Lammemeier DE, Sweeney MS, Haupt HE et al. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990;50:222-6.
12. Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW et al. Standard criteria for an acceptable donor hearts are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1268-75.
13. De Begona JA, Gundry SR, Razzouk AJ et al. Transplantation of hearts after arrest and resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1196-201.
14. Kono T, Nishina T, Morita H et al. Usefulness of low dose dobutamine stress echocardiography for evaluating reversibility of brain death induced myocardial dysfunction. *Am J Cardiol* 1999;84:578-82.
15. Wheeldon DR, Potter CD, Odura A et al. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adaption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:734-42.

Transplantation av lungor från hjärtdöda donatorer

Per Wierup, Trygve Sjöberg & Stig Steen

Såväl lungtransplantationerna som preservationsmetoderna har genomgått många genomgripande förbättringar, men dessvärre uppvisar endast knappt $\frac{1}{3}$ av alla potentiella donatorer i Norden acceptabla lungor och globalt är motsvarande siffra ca 20%. Trots att man accepterar organ från allt äldre donatorer och en del så kallade »marginella donatorer» så överstiger behovet vida tillgången, vilket resulterar i en stigande grad av döda patienter på väntelistan till lungtransplantation. Med ett stigande antal av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan man förvänta ett ökat behov av donatorlungor.

Lungorna har visat sig vara ett högst speciellt organ med en stor ischemitålighet. I flera djurexperimentella studier [1-4] har man kunnat transplantera lungor från hjärtdöda donatorer (*non-heart-beating donors*, NHBD) med såväl normalt gas-utbyte som bronkläkning.

I Europa dör ca 375000 personer en plötslig hjärtdöd årligen [5] och om lungor från dessa kunde användas för transplantation så skulle detta revolutionera donatorsituationen.

Förberedande studier

Professor *Stig Steen* vid Universitetssjukhuset i Lund, Sverige, genomförde den första humana lungtransplantation från en hjärtdöd donator den 6 oktober 2000 [6]. Patienten hade ett helt okomplicerat förlopp och var redan på första postoperativa dagen mobiliserad och uppegående. Denna transplantation föregicks av en extensiv konsultation av såväl läkare, som sköterskor, sjukhuspräster, jurister, lärare, filosofer, teologer och andra medborgare över hela landet, rörande vad som kunde vara etiskt acceptabelt. Slutsatserna var att kirurgi på den döda kroppen inom den första timmen var etiskt osunt, men om man kunde åstadkomma en intrapleuralt kylning av lungorna genom små hål i patientens sidor så var detta acceptabelt.

Allmänheten informerades om projektet via alla de tre nationella televisionskanalerna, de nationella radiokanalerna

och alla väsentliga dagstidningar. Reaktionerna var generellt positiva och resulterade i att Professor *Stig Steen* blev inviterad till ett möte med Statens Medicinsk Etiska Råd, SMER, vilka fann projektet tilltalande, men slog fast att det formella belutet om en klinisk studie skulle fattas av den lokala forskningsetiska kommittéen vid Lunds Universitet.

I Sverige får man göra förberedelser för organ donation (men inte själva organuttagandet) innan de anhöriga är under rättade. Dock bestämde den lokala forskningsetiska kommittéen vid Lunds Universitet att i detta fall så fick överhuvudtaget inga åtgärder vidtagas innan de närmaste anhöriga hade givit sin tillåtelse. Dessutom så skulle den potentielle recipienten skriva under ett dokument vari det framgick att vederbörande hade blivit fullständigt informerad om att denna typ av operation inte tidigare blivit gjord på patienter och att man därför inte kunde utesluta oväntade komplikationer.

Den experimentella karaktären på projektet ställde höga krav på patientsäkerheten vilket ledde till att parallellt med att de förberedande studierna för NHBD transplantationerna togs fram, så utvecklades ett lungevärderingssystem i vilket man kunde testa och bedöma lungornas funktion före en eventuell transplantation [7]. Detta har skett i samarbete med Vitrolife AB (Göteborg, Sverige). Vi har utvecklat en lungfunktions-evalueringslösning, som efter att ha blivit uppbladdad med röda blodkroppar till ett hematokritvärde på mellan 10% och 20%, tillåter ex vivo-perfusion av lungorna i flera timmar utan ödemutveckling (**Fig. 1** och **Fig. 2**). Man kan simulera venösa blodgaser genom att tillföra passande mängder N_2 , CO_2 och O_2 till oxygenatorn. Genom att ventilerat lungorna med olika O_2 koncentrationer kan man via blodgasanalyser från vänster förmakskanyl bedöma gasutbyteskapaciteten för O_2 . Jämförelser mellan end-tidal CO_2 och de arterielle CO_2 nivåerna ger en god uppfattning om ventilation-perfusions defekter (ex. lungembolier). Temporär ocklusion av ena hilus med hjälp av en kärklämna möjliggör individuell bedömning av vardera lunga. Kärllfunktionen kan bedömmas

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

genom att observera effekten på den pulmonella vaskulära resistansen vid gradvis ökning av NO-koncentrationen i den inhalede gasen; ju större effekt med NO desto allvarigare påverkad är endotelfunktionen. Genom en sådan noggrann evaluering av lungfunktionen kan man med rimlig säkerhet bedömma att lungorna kommer att fungera bra efter transplantationen.

Den första transplantationen

Donatorn var en 54-årig man, som vårdades på hjärtintensivvårdsavdelningen efter en myokardinfarkt, som fick hjärtstillestånd. Han genomgick återupplivningsförsök i 50 minuter varefter patienten dödförklarades. Kardiologbakjouren frågade de anhöriga om de kände till den avlidnes inställning till donation. De anhöriga mende att den avlidne aldrig uttryckt sig negativt utan hade varit en positiv människa med vilja att hjälpa andra. De anhöriga gav sitt tillstånd till donation av lungorna. Härefter kylde lungorna in situ genom att två pleuradrän infördes i vardera pleurahåla och kylskåpskall preservationslösning (Perfadex med 1 mmol/l kalciumklorid, Vitrolife AB, Göteborg, Sverige) infunderades exakt 65 min efter att patienten var dödförklarad. Pleuradränen stängdes och man lade ett täcke över donatorns bröstorg, varefter donatorn lämnades ensam med de anhöriga i lugn och ro. Tre timmar senare opererades hjärt-lung paketet ut. Bronktemperatu-

ren var då 18°C. Bronkoskopi visade lite sekret i trachea och huvudbronkerna men segmentbronkerna var fria. Samtidigt genomfördes det på Patologiska kliniken en obduktion av kroppen som inte påvisade några andra sjukdomar. Parallellt härmed evaluerades lungfunktionen vid 37°C och befanns vara utmärkt. Lungorna kylde härefter till en central temperatur på 20°C och placerades under drygt 8 timmar i 8°C Perfadex med 1 mmol/l kalciumklorid. Virologiska prover på donatorn visade sig vara negativa för Hepatit B, C och HIV.

Recipienten var en 54-årig kvinna med kronisk obstruktiv lungfunktion. På grund av ett uttalat emfysem hade hon genomgått bilateral volymreducerande kirurgi tre år tidigare med initialt god effekt. Efter ett år förvärrades hennes symptom och i september 2000 blev hon uppsatt på väntelista för lungtransplantation. Hennes vitalkapacitet var då 1,5 l (37% av förväntat) och hennes FEV₁ 0,4 l (14% av förväntat).

Transplantationen, en högersidig singel-lungtransplantation genomfördes med ett helt okomplicerat perioperativt förlopp. Redan efter 5 minuters reperfusion och ventilation uppvisade den transplanterade lungan en utmärkt funktion. Patienten extuberades under första postoperativa dagen och överfördes till sängavdelningen redan på tredje postoperativa dagen. Under det härpå följande halvåret fungerade den transplanterade lungan oklanderligt, men dessvärre så avled patienten i en cerebral CMV-infektion.

Diskussion

Lungorna har en remarkabel tolerans för varm ischemi. När ett hjärtstillestånd inträffar så är lungkärlen fyllda med blod som har en O₂ saturation på mellan 70% och 100% och luftvägarna är fyllda med luft (eller 100% O₂ ifall patienten har gen-

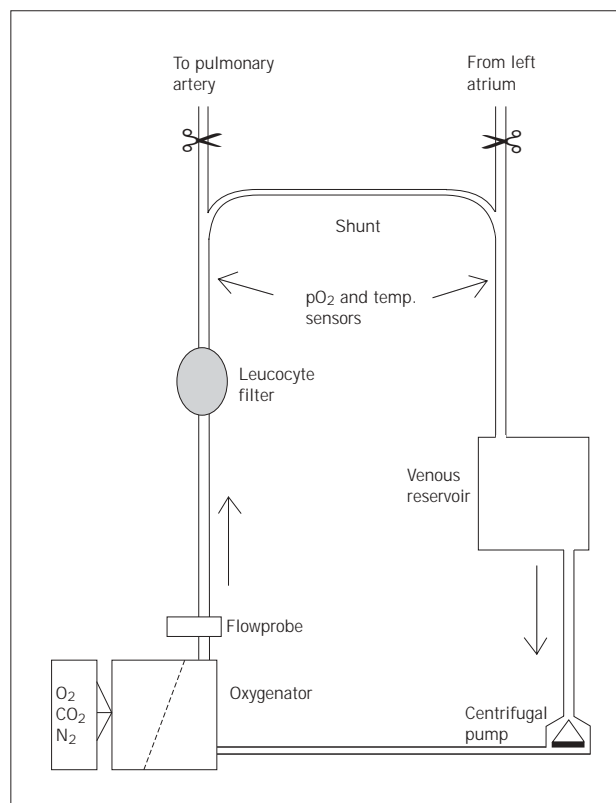


Fig. 1. Evaluering av lungfunktionen ex vivo. Schematisk bild av evalueringssystemet.



Fig. 2. Hjärt-lungpaketet under evaluering. Lungtemperaturen är nu 37°C och man är nu uppe i maximalt flöde med ett maximalt pulmonalartär tryck på 20 mmHg. Lungorna ventileras med en respiratorisk minutvolym på 2,5 ggr perfusionsflödet och PEEP på mellan 5 och 8 cm H₂O. FiO₂ varierar mellan 0,21 och 1,0.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

omgått återupplivningsforsøk). Normalt så får de alveolokapillära membranerna sin nutrition genom direkt diffusion. Lunggan består mestadels av elastisk vävnad med låg metabolism och dess funktion bibehålls i upp till en timme efter döden. Om metabolismen kan reduceras med kylning så klarar sig lungorna i åtminstone 12 timmar [8]. Det pulmonella vasculära endotelet bibehåller utan kylning sin funktion i flera timmar efter ett hjärtstillestånd [9], vilket bland annat förhindrar koagelbildning. Detta medför till exempel att det inte är nödvändigt att heparinisera donatorerna. Den enda nödvändiga tidsgränsen är att intrapleuralt kylning av lungorna måste initieras inom en timme efter avslutad hjärtåterupplivning.

De etiska aspekterna påkräver den allra största varsamhet och denna första NHBD lungtransplantation har bland annat blivit grundligt evaluerad i the National Catholic Bioethics Quarterly [10] och man konkluderade att NHBD projektet var helt förenligt med den katolska läran.

I 2002 genomfördes en lyckad NHBD lungtransplantation i Spanien och många internationella transplantationscentra håller nu på att sätta upp fungerande program. I Lund och Göteborg arbetar man nu med att implementera detta i den normala kliniska rutinen.

Lungfunktions-evalueringsystemet kommer framöver även att användas för att evaluera och eventuellt rekonditionera donatorlungor som man, utifrån de gamla kriterierna, valt att inte transplantera. Denna modell fungerar även om man tagit donatorhjärtat för transplantation.

Sammanfattningsvis så kan vi konstatera att NHBD-konceptet fungerar utmärkt i experimentella studier och erfarenheterna från den första kliniska transplantationen talar samma språk. De etiska aspekterna skall dock inte undervärderas och

7. Steen S, Liao Q, Wierup P et al. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Annals of Thorac Surg* 2003; 76:244-52.
8. Steen S, Sjöberg T, Ingemansson R et al. Efficacy of topical cooling in lung preservation: is a reappraisal due? *Ann Thorac Surg* 1994;58:1657-63.
9. Bolys R, Ingemansson R, Sjöberg T et al. Vascular function in the cadaver up to six hours after cardiac arrest. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:582-6.
10. Carlberg A. Transplanting lungs from non-heart-beating donors. *The National Catholic Bioethics Quarterly*: Autumn 2002.

Korrespondance: *Stig Steen*, Avdelningen för Thoraxkirurgi, Barnsgatan 2, Universitetssjukhuset, SE-221 85 LUND, Sverige. E-mail: stig.steen@thorax.lu.se

Antaget den 29. oktober 2003.

Århus Universitets Hospital, Skejby Sygehus, Hjerte-lunge-karkirurgisk Afdeling T, og

Universitetssjukhuset i Lund, Hjärt-Lungdivisionen, Avdelningen för Thoraxkirurgi.

Litteratur

1. Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick R et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1113-21.
2. Steen S, Ingemansson R, Budrikis A et al. Successful transplantation of lungs topically cooled in the non-heart-beating donor for 6 hours. *Ann Thorac Surg* 1997;63:345-51.
3. Wierup P, Bolys R, Steen S. Gas exchange function one month after lung transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver after failed resuscitation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:133-8.
4. Wierup P, Andersen C, Janciauskas D et al. Bronchial healing, lung parenchymal histology, and blood gases one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:270-6.
5. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
6. Steen S, Sjöberg T, Pierre L et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-9.