

Der potentielle Organspender – Evaluierung unter besonderer Berücksichtigung der Herzentnahme

Daniel Höfer¹, Arezu Aliabadi², Christian Ebner³, Christoph Hörmann⁴, Stephane Mahr², Regina Mascherbauer³, Gerhard Pözl⁵, Albert Reiter⁶, Andrä Wasler⁷, Thomas Weber⁸, Michael Zink⁹, Andreas Zuckermann², Herwig Antretter¹; für den Arbeitskreis „Herztransplantation“ der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie

- ¹Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich
²Klinische Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
³Abteilung für Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, Linz, Österreich
⁴Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus St. Pölten, St. Pölten, Österreich
⁵Universitätsklinik für Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich
⁶Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Amstetten, Amstetten, Österreich
⁷Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
⁸Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie, Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels-Grieskirchen, Österreich
⁹Anästhesiologie und Intensivmedizin, KH der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan, St. Veit, Österreich

Erhalten am 29. Jänner 2010, angenommen nach Revision am 10. Juni 2010, online veröffentlicht am 16. Juli 2010

Evaluation of the potential organ donor with special regards to heart donation

Summary. Regarding limited availability of organ donors for heart transplantation, it is necessary to discuss optimal donor evaluation and donor management. In this manuscript general donor-related parameters as well as heart-specific parameters are discussed regarding international literature. In addition, “marginal” donors and in contrast “optimal” donors are defined. Donor management including optimal hemodynamic management and additional specific intensive care aspects are presented.

Exact donor evaluation allows for matching the organ to the most suitable recipient and is therefore especially in the context of marginal donors a crucial step within transplantation process.

Key words: Organ donor, donor evaluation, donor management, marginal donor.

Zusammenfassung. Angesichts der auch in Österreich vorherrschenden Knappheit an verfügbaren Organspendern für Herztransplantationen erscheint es dringlich notwendig, eine Optimierung von Spenderevaluierung und Management zu diskutieren. In der vorliegenden Arbeit werden allgemeine Spenderkriterien und herzspezifische

Parameter detailliert diskutiert und im Zusammenhang mit der internationalen Literatur dargestellt. Es wird der „marginale“ und im Gegensatz dazu der „optimale“ Organspender definiert. Das Spendermanagement wird besprochen, wobei neben der hämodynamischen Optimierung auch auf zusätzliche intensivmedizinische Aspekte eingegangen wird.

Erst die exakte Evaluierung erlaubt die individuelle Zuweisung des Organs zum passenden Empfänger und stellt somit insbesondere bei marginalen Spendern die Grundlage eines Therapieerfolgs dar.

Schlüsselwörter: Organspender, Spender-Evaluierung, Spender-Management, marginaler Spender.

Abkürzungen

HTX	Herztransplantation
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
ZVD	zentral venöser Druck
ZVO ₂	zentral venöse Sauerstoffsättigung
SVO ₂	gemischt venöse Sauerstoffsättigung
PAWP	pulmonal kapillärer Verschlussdruck
CI	cardiac index
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
AMV	Atemminutenvolumen
Hb	Hämoglobin
Na ⁺	Serumnatrium
Hk	Hämatokrit

Korrespondenz: Dr. Daniel Höfer, Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich,
 E-mail: daniel.hoefler@i-med.ac.at

CRP	C-reaktives Protein
KHK	koronare Herzerkrankung
ADH	antidiuretisches Hormon
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
VAD	ventricular assist device
EKG	Elektrokardiogramm
LV	linker Ventrikel
RV	rechter Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Auswurffraktion
TAPSE	tricuspid annular plain systolic excursion
ARDS	adult respiratory distress syndrome
CAG	Coronarangiographie
CT	Computertomographie

Einleitung

Angesichts der auch in Österreich vorherrschenden Knappheit an verfügbaren Organspendern für Herztransplantationen erscheint es dringlich notwendig, eine Optimierung von Spenderevaluierung und Management zu diskutieren. Die vorliegende Arbeit soll eine Zusatzinformation für Intensivstationen darstellen, an denen potentielle Organ- und im Besonderen Herzspender evaluiert und behandelt werden.

Es wird der „marginale“ und im Gegensatz dazu der „optimale“ Organspender definiert. Die Verwendung marginaler Organe ermöglicht einerseits eine größere Zahl an Herztransplantationen (HTX), andererseits bergen diese Organe gewisse Risiken für den Empfänger. Letztlich muss immer eine individuelle Entscheidung getroffen werden, ob ein verfügbares Organ für einen bestimmten Empfänger geeignet ist. Das bedeutet aber, dass auch marginal erscheinende Spender zu melden und optimal zu behandeln sind, da im Vorfeld natürlich nicht abzusehen ist ob an einem der Transplantationszentren in Österreich ein geeigneter Empfänger vorhanden ist.

Diese Thematik wurde im Rahmen des Arbeitskreises für Herztransplantation anhand von Literaturdaten und eigenen Erfahrungen diskutiert und in vorliegender Form zusammengefasst. Es wurde versucht, diesen Leitfaden in übersichtlicher Form in mehrere Abschnitte zu untergliedern, um so dem im Bereich Spenderbetreuung praktisch tätigen Intensivmediziner einen raschen Überblick über Spenderevaluierung und -management zu geben.

Spenderkriterien – Herztransplantation

Für die Evaluierung potentieller Herzspender ist die Erhebung einer Reihe von Parametern notwendig. Diese definieren die Qualität des Spenderorgans und legen damit auch das weitere intensivmedizinische Management des Spenders fest.

Allgemeine Spenderkriterien

Spenderalter

In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen über den Einfluss des Alters des Organspenders auf das Outcome nach Organtransplantation.

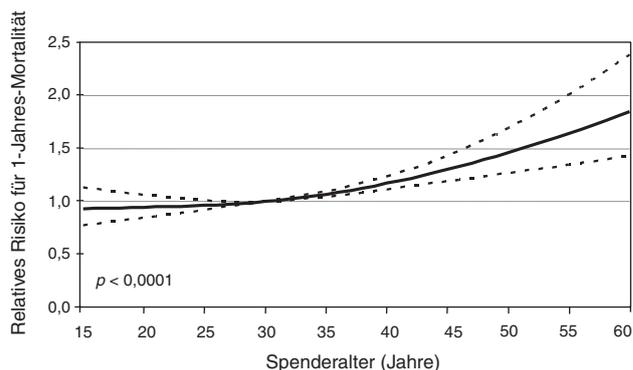


Abb. 1. Mortalitätsrisiko nach HTX in Abhängigkeit vom Spenderalter. Quelle: ISHLT Jahresbericht 2008 (www.isHLT.org), Darstellung mit 95 % Konfidenzintervall

Einzelne Zentren berichten, dass bei sorgfältiger Spenderauswahl das Spenderalter keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis nach Herztransplantation hat. Die Definition des „alten Spenders“ ist unterschiedlich und wird je nach Publikation mit >40, 50 oder 55 Jahren angegeben. Dabei wurden auch positive Ergebnisse auf das Outcome nach HTX bei Spendern mit über 60 Lebensjahren publiziert [1–6].

Die Mehrzahl der publizierten Daten, insbesondere Studien mit großer Fallzahl bzw. Register-Daten zeigen allerdings einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss des Spenderalters auf die Ergebnisse nach HTX. Daten der ‘International Society for Heart and Lung Transplantation’ zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen höherem Spenderalter und erhöhter Mortalität (Abb. 1).

Vor allem das Überleben innerhalb 30 Tagen nach Transplantation ist signifikant verringert. Wenn auch einzelne Studien über eine Reduktion der Lebenserwartung im Langzeitverlauf berichten, so zeigen die meisten Publikationen, dass sich nach 30 Tagen die Ergebnisse angleichen [7–13].

Neben dem direkten Einfluss auf die Überlebenskurve stellt das Alter auch ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie dar. Die Inzidenz ist erhöht und der Krankheitsbeginn ist früher (bis 2,6fach erhöhtes Risiko) [4, 7, 9, 14].

Beim Spender über 40 Jahren sind koinzidente kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, linksventrikuläre Hypertrophie, Nikotin- und Alkoholanamnese besonders zu beachten. Jeder weitere Risikofaktor steigert die Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen postoperativen Ergebnisses, weswegen eine subtile kardiale Abklärung notwendig ist [8, 9]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die zu erwartende Ischämiezeit, da mit längerer Ischämiezeit (>4 Stunden) mögliche Komplikationen besonders bei „alten“ Spenderherzen signifikant zunehmen (bis zu 40 % 1-Jahresmortalität) – siehe Abschnitt „Ischämiezeit“ [15].

Parallel zur optimalen Spenderbeurteilung ist auch die entsprechende Auswahl des Empfängers von großer Bedeutung. Zu diskutieren sind Strategien wie Old-for-Old Allokation (ältere Spender für ältere Empfänger) als auch alternative Empfängerlisten (marginale Spender für marginale Empfänger) [16–20].

Körpergröße/-gewicht

Grundsätzlich gilt, dass Größe und Gewicht oder BMI entscheidender sind als Körpergewicht allein (vor allem bei kleinem Spender), und dass ein normalgewichtiger Spender (>75 kg) sich für die meisten Empfänger eignet [9, 11].

Moderates Oversizing ist bei ausgeprägter pulmonaler Hypertonie des Empfängers notwendig, allerdings kann ein ausgeprägtes „size-mismatching“ bei kardial voroperierten Patienten oder Empfängern mit hypoplastischem oder normal großem Herz zu einer restriktiven Dysfunktion des Transplantats führen. Weiters ist bei Organen von sehr schweren Spendern (>90 kg) eine ungünstige Langzeitprognose wegen Atherosklerose und Endotheldysfunktion beschrieben [21].

Undersizing ist vor allem ungünstig bei hämodynamisch instabilem Empfänger oder bei erhöhtem Lungengefäßwiderstand, in der Konstellation weiblicher Spender/männlicher Empfänger sowie bei zu erwartender prolongierter Ischämiezeit [22].

Anamnese

Eine Abklärung bezüglich typischer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholabusus, positive Familienanamnese) ist unabdingbar, aber auch seltenere Umstände (Kokainabusus, Einnahme kardiotoxischer Medikamente/Chemotherapeutika, CO-Vergiftung, Zyanidvergiftung) sowie indirekte Hinweise auf Risikofaktoren müssen in Erwägung gezogen werden [8, 9]. So kann z.B. aus einer hypertensiven Massenblutung als Todesursache indirekt auf eine Hypertonie geschlossen werden. Aus der Anamnese lassen sich bereits wertvolle Informationen für die Verwendung des Spenderherzens ableiten (bekannte koronare Herzerkrankung, Zustand nach Myokardinfarkt, Operation und Intervention am Herzen, bekannte Klappenvitien oder Herzrhythmusstörungen). Genaue Informationen bezüglich kardiopulmonaler Reanimation (Zeitpunkt, Dauer, Ursache) oder hypotensiver Phasen sind ebenfalls zwingend erforderlich. Bei einer kardialen Todesursache ist von einer Herzentnahme abzusehen. Nach Stabilisierung und bei akzeptablen Folgebefunden stellt eine nicht unmittelbar stattgefundene Reanimation keine Kontraindikation zur Herztransplantation dar.

Todesursache/-umstände

Die Ursache des Hirntodes kann sich auf die Funktion des Spenderherzens (z.B. eingeschränkte Kontraktilität, Arrhythmieeigung, erhöhte Herzenzyme) und damit auf die postoperative Prognose auswirken [8].

Eine hypertensive Hirnmassenblutung kann mit einer Linksherzhypertrophie des Spenderherzens assoziiert sein, eine entsprechende echokardiographische Evaluation ist daher absolut notwendig [8].

Eine atraumatische intrakranielle Blutung kann durch gesteigerte Katecholaminspiegel beim tentoriellen Einklemmen („Sympathikussturm“) eine passagere kardiale Dysfunktion hervorrufen. Dies stellt einen Risikofaktor für eine erhöhte Früh-Mortalität dar. Durch optimales Spen-

dermanagement kann nach Abklingen des Sympathikussturms die myokardialen Erholung eintreten, da die hirntodassoziierten Veränderungen prinzipiell reversibel sind. Damit wird bei einem ursprünglich inakzeptablen Spender das Risiko deutlich gesenkt [8, 23].

Nach einer zerebralen Schussverletzung kommt es aufgrund der explosiven Hirndrucksteigerung zu einem exzessiven Anstieg der endogenen Katecholamine. In der Literatur ist auch eine vermehrte Antigenexpression am Spenderorgan mit einer entsprechend höheren Abstoßungswahrscheinlichkeit beschrieben. Insbesondere bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren sind diese Spender als Hoch-Risiko Spender einzustufen [24].

Malignome

Die Frage nach Malignomen beim Spender ist im Hinblick auf eine mögliche Transplantation in den Empfänger von großer Bedeutung. Einzig supratentoriell gelegene Hirntumore ohne Fernmetastasen stellen keine Kontraindikation zur Transplantation dar, jedes andere Malignom bedeutet eine absolute Kontraindikation [8]. Bei behandelten Malignomen in Remission sind umfassende Zusatzinformationen (Grading, Staging, Form der Therapie, Zeitpunkt der letzten Kontrolle) für eine Entscheidung bezüglich Verwendbarkeit des Organes notwendig [25].

Infektionsserologie

Der Antikörperstatus ist neben der üblichen Lues-Diagnostik für folgende Infektionen unbedingt erforderlich: HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, Cytomegalie (CMV)-Virus, Epstein-Barr-Virus (EBV) und Toxoplasmose [8, 9].

Ein Hepatitis-C bzw. HIV positives Herz darf wegen der hohen Gefahr der Virustransmission nur einem Hepatitis-C bzw. HIV positiven Empfänger implantiert werden.

Das Herz eines Hepatitis-B positiven Spenders (HBs Antigen positiv und anti HBc IgM Titer hoch – akute Hepatitis, HBs Antigen positiv und anti HBc IgM Titer niedrig – chronische Hepatitis, isoliert anti HBc-IgG positiv – abgelaufene HepB mit wahrscheinlicher Immunität, isoliert anti-HBs IgG Titer positiv – Z.n. Impfung) kann einem Hep-B positiven Empfänger implantiert werden. Bei dringlicher Indikation kann auch ein Hep-B negativer Empfänger ein infiziertes Organ erhalten, allerdings sind eine entsprechende Aufklärung über das Risiko sowie die Verabreichung von Antikörperpräparaten notwendig. Unabhängig vom Infektionsrisiko ist Hepatitis B/C Seropositivität ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Tx-Vaskulopathie [26].

Abhängig von der jeweiligen Spender/Empfänger CMV-Konstellation wird eine CMV-Prophylaxe durchgeführt, da eine CMV-Infektion akute Abstoßungen und die Entstehung der Transplantvaskulopathie triggern kann [27–31].

Eine EBV-Infektion kann vor allem bei pädiatrischen Organempfängern eine lymphoproliferative Erkrankung hervorrufen, eine Prophylaxe für das Hochrisiko-Kollektiv (EBV-negativer Empfänger, EBV-positiver Spender) existiert noch nicht. Letztlich besteht bei stabilem Empfänger derzeit nur die Möglichkeit einen EBV-mismatch zu vermeiden [32, 33].

Bei Lues- oder Toxoplasmose-Positivität des Spenders ist eine längerfristige antibiotische Prophylaxe beim Organempfänger notwendig [34, 35].

Andere Laborparameter

Hypernatriämie

Serumnatriumspiegel >150 mmol/l gelten generell als Risikofaktor für postoperatives Stuning und vermehrtes Graftversagen, allerdings gibt es diesbezüglich in der Literatur widersprüchliche Aussagen. Möglicherweise stellt eine Hypernatriämie ein Epiphänomen dar, welches die Qualität der Spenderbetreuung widerspiegelt [36]. Eine isolierte Hypernatriämie ist kein Ausschlussgrund für eine Organspende, sollte aber im Rahmen des Spendermanagements mit allen Mitteln (ev. inklusive Hämofiltration) vermieden werden [8, 37].

Kardiale Enzyme

Die Bedeutung erhöhter Enzyme (Troponin, Creatininkinase) ist umstritten. Es besteht keine eindeutige Korrelation mit postoperativem Graftversagen [9]. Mögliche Ursachen für eine Enzymerhöhung können neben myokardialer Ischämie auch ein Thoraxtrauma, eine Reanimation oder ein akutes Nierenversagen (lediglich diskrete Troponin-Erhöhung) sein. Allerdings ist bei pathologisch erhöhten Werten eine entsprechend subtile kardiale Evaluierung, eventuell inklusive Koronarangiographie, anzustreben [9].

Entzündungsparameter

Erhöhtes C-reaktives Protein oder Leukozytose per se stellen keine Kontraindikation zur Herzentnahme dar [38].

Weitere Laborparameter wie Säure-Basenhaushalt, Hämoglobin-Wert oder Gerinnungsparameter sind entsprechend den Kriterien für das Spender-Management zu optimieren. Bei pathologisch veränderten Werten kann auf einen derangierten Spender-Status oder suboptimales Spender-Management geschlossen werden. In diesem Fall ist bezüglich der Organentnahme Vorsicht geboten [39].

Herzspezifische Untersuchungen/Befunde

EKG

Das EKG gibt bereits erste wichtige Hinweise für eine kardiale Pathologie und ist damit unerlässlich. Die Beurteilung von Rhythmus, Zeichen einer Präexzitation, QT-Zeit sowie Hinweise für Hypertrophie oder Ischämie/Narben sind unbedingt notwendig.

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie ist heutzutage für die Abklärung bezüglich Herztransplantation eine *conditio sine qua non!* In Zentralkrankenhäusern mit kardiologischen Spezialabteilungen ist die transoesophageale Echokardiographie beim Spender anzustreben.

Die Echokardiographie muss abhängig vom jeweiligen Ergebnis bzw. dem klinischen Verlauf in der Screening-

phase eventuell mehrfach wiederholt werden, da die Ventrikelfunktion in Abhängigkeit vom endogenen Katecholaminstatus variieren kann (Vermeidung von „snap-shot-assessment“!). Weiters übt der Hirntod einen Einfluss auf die Ventrikelfunktion aus (Sympathikussturm, hormonelle Regelkreise z.B. Schilddrüsenhormone).

Folgende Parameter sind zu erheben:

1. Ventrikeldimensionen (linker Ventrikel [LV] und rechter Ventrikel [RV]).
2. Ventrikelfunktion (Einschätzung der LV/RV-Funktion).
3. Ventrikelmyokarddicke.
4. Klappenmorphologie.
5. Screening auf kongenitale Vitien.

ad 1: Ventrikeldimensionen:

Grenzwerte: LVEDD <56 mm, RVEDD <30 mm.

ad 2: Ventrikelfunktion:

Mögliche Ursachen für passagere LVEF-Einschränkung beim Spender sind Katecholamin-Stress bei Hirnblutung, Schädel-Hirntrauma, Subarachnoidalblutung oder Mangel an Schilddrüsenhormon. Eine LV-Dysfunktion ist unter entsprechendem Management oftmals reversibel, insbesondere bei jungen Spendern [40–43].

- LVEF >45 %
Es ist eine gute Organfunktion im Empfänger zu erwarten.
- LVEF <45 % (visuell „deutlich eingeschränkt“)
Eventuell ist der Einsatz eines Pulmonalis-Thermodilutionskatheters (Swan-Ganz) zur besseren Abklärung (erhöhter peripherer Widerstand, erhöhter pulmonaler Widerstand) und Optimierung der Hämodynamik erforderlich.
Sollte die Echokardiographiekontrolle nach Optimierung (einschließlich niedrig dosierter positiv inotroper Therapie – siehe Kapitel „Katecholamine“) eine LVEF >45 % ergeben, kann mit der Spenderselektion fortgesetzt werden.
- Globale oder regionale Wandbewegungsstörungen:
Nicht nur globale, sondern auch regionale Wandbewegungsstörungen (die nicht dem Versorgungsgebiet einzelner Koronararterien zuordenbar sind) können passager vorhanden sein (insbesondere nach dem Hirntod).
Bei regionalen Wandbewegungsstörungen, die dem Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie zuordenbar sind, muss eine Korrelation mit dem EKG überprüft werden. Bei entsprechender Anamnese und Risikoprofil ist eine invasive Abklärung mittels Koronarangiographie notwendig.
- Eingeschränkte RV-Funktion:
Die Evaluierung der RV-Funktion erfolgt visuell und durch TAPSE (tricuspid annular plain systolic excursion $>1,8$). Passagere RV-Beeinträchtigung sind nach cerebralen Events (idem zu passagerer LV-Beeinträchtigung s.o.) möglich. Eine persistierende RV-Funktionsbeeinträchtigung führt zu einem deutlich erhöhten

Risiko für ein akutes Rechtsherzversagens beim Transplantatempfänger. Moderate RV-Funktionseinschränkungen im Rahmen eines akuten Lungenversagens (ARDS) stellen keine Kontraindikation zur Organentnahme dar [44].

ad 3: LV-Myokarddicke:

Hierbei ist auf den Volumenstatus des Spenders zu achten (z.B. ZVD), da bei Hypovolämie eine LV-Hypertrophie vorgetäuscht werden kann.

Eine LV-Septumdicke >13 mm ist assoziiert mit multiplen Problemen für den Empfänger (benötigt häufiger perioperativen Support mittels Assist Device, höhere Inzidenz an Graftsklerose und höhere posttransplant 1-Jahres-Mortalität) [45]. In einer rezenten retrospektiven Analyse von 427 Herztransplantierten (zwischen 1989-2004) zeigte sich jedoch kein Unterschied im Kurz- bzw. Langzeitüberleben bei mild bis moderater LV-Hypertrophie im Spenderorgan [46].

ad 4 + 5: Klappenmorphologie und Kongenitale Vitien:

Jedes nicht minimale Klappenvitium (z.B. geringgradige Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz) und jedes kongenitale Vitium stellt an sich eine Kontraindikation zur Organspende dar. Die einzige Ausnahme ist der Vorhofseptumdefekt (Ostium secundum Defekt), der im Rahmen der Transplantation problemlos saniert werden kann. Allerdings ist hierbei natürlich besonderes Augenmerk auf die Größe und Funktion des rechten Ventrikels zu legen, da durch den Links-Rechts-Shunt bereits eine entsprechende Pathologie vorliegen kann.

Coronarangiographie

Spenderherzen mit vorbestehender Atherosklerose (mindestens eine Stenose >50 %) sind mit einem 2-3 fach erhöhten Risiko eines frühen Graft-Versagens nach der HTX assoziiert [47]. Dies gilt besonders bei koronarer Mehrgefäßerkrankung [48]. Atherosklerotische Läsionen finden sich (ohne signifikante Stenosierung im Angiogramm) bereits bei Spendern im Alter von <20 Jahren in 17 %, 20-29 Jahren in 37 %, 30-39 Jahren in 60 %, 40-49 Jahren in 71 % und >50 Jahren in 85 %. Vorbestehende atherosklerotische Läsionen neigen allerdings nicht zur rascheren Progression im Sinne einer Transplant-Vaskulopathie im Vergleich zu vor der HTX blanden Gefäßbezirken [49, 50].

Die Coronarangiographie (CAG) muss im Abklärungsalgorithmus den letzten Schritt darstellen. Sie soll nur durchgeführt werden, wenn das Organ bei unauffälliger CAG auf jeden Fall akzeptiert wird. Eine CAG ist kontraindiziert, falls aus schon erhobenen Befunden (z.B. pathologische Echokardiographie) absehbar ist, dass das Organ ohnehin nicht verwendbar sein wird.

Die erforderliche Kontrastmittelbelastung bei einer invasiven oder nicht-invasiven (Computertomographie [CT] zur Darstellung der Coronarien, „Coronar-CT“) Koronarangiographie ist aus Sicht anderer Spenderorgane, besonders der Nieren, mit keinem erhöhten Risiko verbunden [51].

Eine Koronarangiographie *muss* bei Patienten >60 Jahre, bei koronarer Anamnese oder auffälligem Risikoprofil durchgeführt werden [9, 52, 53].

Auch bei jüngeren Patienten (>45 Jahre) gehört eine CAG zu den Standard-Untersuchungen [9]. Sofern keine CAG-Anlage zur Verfügung steht, stellt ein Coronar-CT mit Calcium-Score eine Alternative dar.

Andere Risikofaktoren und absolute Kontraindikationen

Einsatz von Katecholaminen

Der unkritische Einsatz von Vasopressoren ist als problematisch anzusehen, da auch strukturell gesunde Herzen entsprechend geschädigt werden können. Insbesondere der vor dem Hirntod hoch normal gehaltene systemische Blutdruck für eine ausreichende Hirnperfusion kann nach abgeschlossener Hirntoddiagnostik entsprechend reduziert werden und damit auch der Einsatz von Vasopressoren minimiert werden. Das Ziel der Katecholamintherapie muss eine stabile Hämodynamik mit minimalen Aufwand sein [8, 9].

Grenzwerte für Katecholamine

- Dopamin/Dobutamin: in Summe <7,5 µg/kg/min
- Noradrenalin <0,4 µg/kg/min

Eine Katecholamintherapie ist erst nach Erreichen einer Normovolämie indiziert. Falls der Einsatz höher dosierter Inotropika tatsächlich erforderlich ist, stellt dies eine Kontraindikation zur Herzentnahme dar [9].

Ischämiezeit

Bei der Herztransplantation unterliegt das Spenderorgan einer Ischämie, weswegen eine kardiale Protektion notwendig ist. Die Phase der kardialen Ischämie erstreckt sich von der Organentnahme (Abklemmung der Aorta) bis zum Ende der Implantation des Herzens im Empfänger (Öffnen der Aortenklamme). Durch die Infusion einer Kardioplegielösung (kaliumreiche, kristalloide Lösung mit diversen kardioprotektiven Zusatzstoffen wie Radikalfänger,

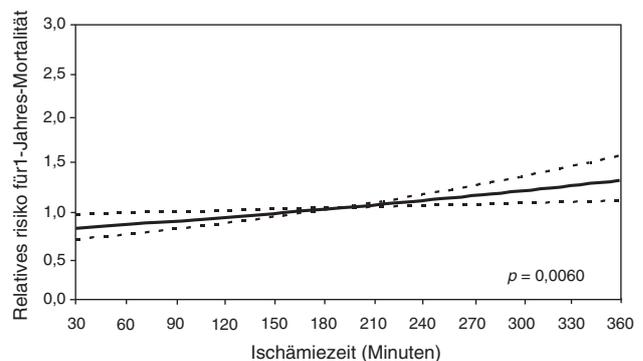


Abb. 2. Mortalitätsrisiko nach HTX in Abhängigkeit von der Ischämiezeit. Quelle: ISHLT Jahresbericht 2008 (www.isht.org), Darstellung mit 95 % Konfidenzintervall

Vitamine, onkotische Substanzen) in die Aorta und damit in die Koronarien des Spenderorgans wird ein diastolischer Herzstillstand induziert. Die Mehrzahl der Spenderorgane toleriert eine Ischämiezeit von maximal 4 Stunden. In Einzelfällen (pädiatrischer Spender) ist auch eine längere Ischämiezeit tolerabel [54].

Dennoch entwickeln ca. 10–25 % aller Patienten nach Herztransplantation eine Transplantatdysfunktion. Diese äußert sich als vital bedrohliches 'low-output syndrome' mit hohem intra/postoperativen Katecholaminbedarf. Gegebenenfalls ist sogar der Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung mittels ECMO/VAD notwendig.

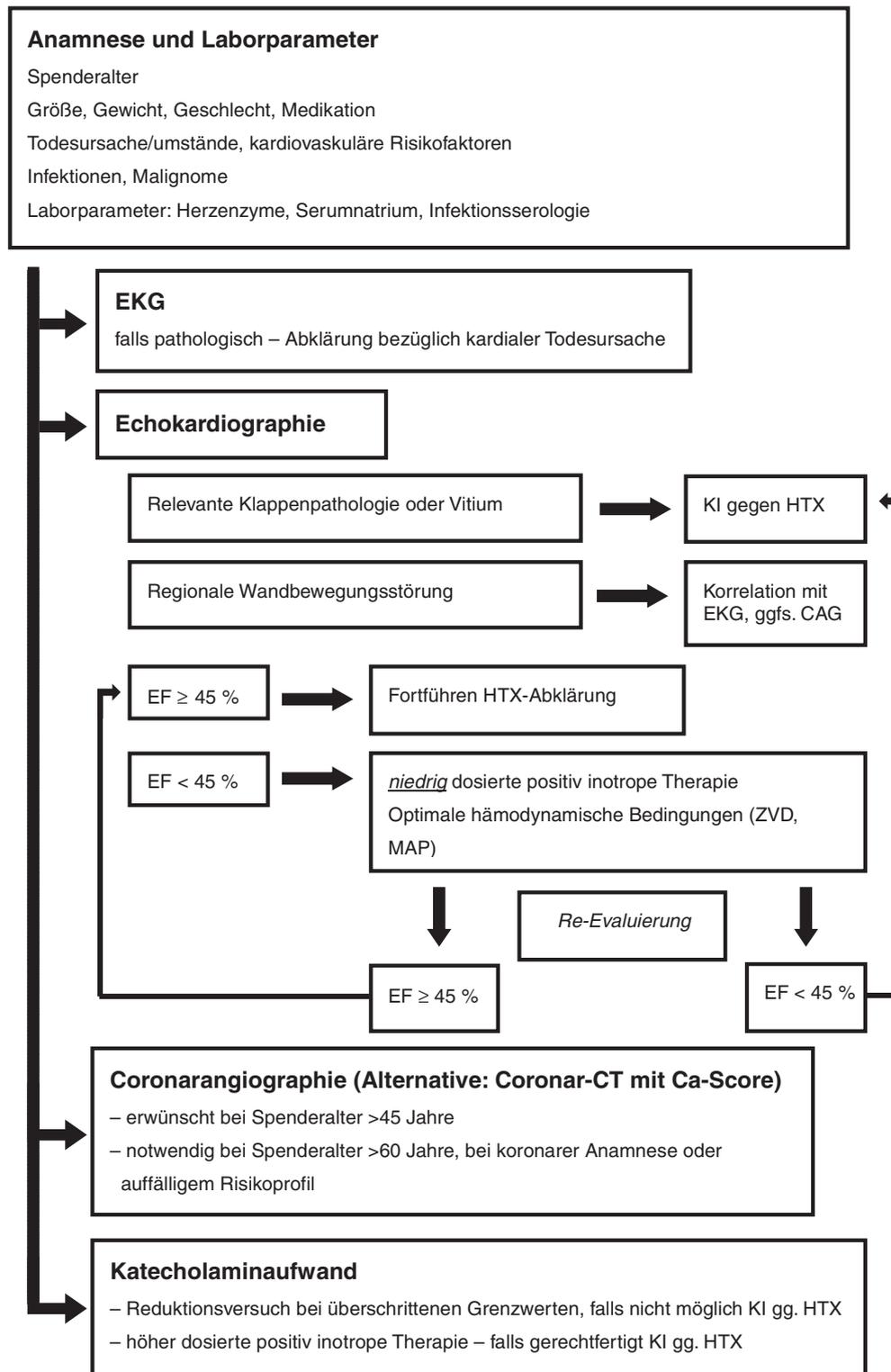


Abb. 3. Flussdiagramm Organevaluierung

Die primäre Organsdysfunktion ist mit deutlich längerem Intensivaufenthalt und erhöhter Frühmortalität assoziiert [15, 55, 56]. Die primäre Organdysfunktion ist die Haupttodesursache (40 %) in der Frühphase nach Herztransplantation [54]. Daten der 'International Society for Heart and Lung Transplantation' zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen längeren Ischämiezeiten und erhöhter 1-Jahres-Mortalität (Abb. 2).

Neuere Studien belegen, dass die Ischämiezeit in 2 Phasen unterteilt werden kann: „Kalte Ischämiezeit“ (Zeit von der Klemmung der Aorta beim Spender bis zum Beginn der Implantation – in dieser Zeit ist das Organ auf Eis gelagert) und „Warme Ischämiezeit“ (Implantation des Herzens ab der Entnahme aus der Kühlbox bis zur Öffnung der Aortenklammer). Diese Zeiten beeinflussen das 30-Tages-Überleben in unterschiedlicher Weise (± 15 Minuten kalte Ischämiezeit erhöht/reduziert das Frühüberleben um den Faktor 1,06 (1,01–1,12); ± 15 Minuten warme Ischämiezeit erhöht/reduziert das Frühüberleben um den Faktor 1,11 (1,04–1,18) [57].

Eine neue Technologie (Organ Care System), welche die Ischämiezeit, mit Hilfe einer Spenderherzperfusion mit warmen oxygenierten Spenderblut, signifikant reduziert, wurde in den letzten 3 Jahren erfolgreich getestet [58, 59]. Deren klinische Relevanz kann aber derzeit noch nicht ausreichend beurteilt werden.

Eine zu erwartende lange Ischämiezeit (>4 Stunden) stellt somit einen bedeutenden Risikofaktor dar.

Kontraindikationen für eine Herzentnahme

Als absolute Kontraindikation zur Herztransplantation werden folgende Umstände angesehen:

- Schwere globale Hypokinesie trotz optimierten Bedingungen (ZVD, milde Inotropie).
- Hochgradige diffuse koronare Gefäßerkrankung im Coronarangiogramm.
- Myokardinfarkt in der Anamnese.
- Komplexe ventrikuläre Arrhythmien.
- Schwerwiegende kongenitale Vitien.
- Extrakranielle oder infratentoriell gelegene Malignome.

- Arterielle Sauerstoffsättigung <80 % trotz adäquater Beatmung.
- Kohlenmonoxyd-Vergiftung mit einem Met-Hämoglobin Wert >20 %.
- Systemische, unkontrollierbare bakterielle Infektion.

Der Ablauf der Organevaluierung nach Ausschluss absoluter Kontraindikationen ist im folgenden Flussdiagramm dargestellt (Abb. 3).

Der „marginale“ Spender und der „marginale“ Empfänger

Der Mangel an Spenderorganen führte in den letzten Jahren international zur zunehmenden Akzeptanz von Organen marginaler Spender, um so die Zahl der Transplantationen und damit die notwendige Versorgung der terminal herzinsuffizienten Patienten einigermaßen aufrecht erhalten zu können [8]. Die Ergebnisse sind zufriedenstellend. Entwicklungen auf dem Gebiet der Intensivmedizin, der Immunsuppression und Immunologie sowie der Behandlung kardialer Risikofaktoren ermöglichen trotz marginaler Spenderorgane gute Transplantationsresultate.

Für die Definition des marginalen Spenders wurden über die Jahre die Kriterien immer weiter gefasst [8].

Der Arbeitskreis „Herztransplantation Österreich“ erarbeitete Kriterien, die das Spenderalter, die Anzahl der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, die zu erwartende Ischämiezeit, den Katecholaminaufwand, die echokardiographisch erhobenen Parameter Auswurffraktion und Septumdicke, sowie die Natrium-Konzentration im Serum berücksichtigen (Tabelle 1). Es werden für unterschiedliche Altersklassen Grenzbereiche angegeben. So ist ein Spender >55 Jahre bereits bei Vorliegen eines kardiovaskulären Risikofaktors oder einer Auswurffraktion <45 % als marginal anzusehen, während bei jüngerem Spenderalter das Auftreten mehrerer Risiko-Parameter akzeptiert werden kann. Bei Vorliegen von mehr als zwei Risikokriterien ist insbesondere bei höherem Spenderalter von einer Organentnahme abzusehen.

Isoliert auftretende Risikoparameter schließen jedoch eine Herzentnahme nie a priori aus. Das Risikoprofil ist

Tabelle 1. Definition des „Marginalen Spenders“

	>55 a	45–55 a	30–45 a	<30 a
Kardiovaskuläre RF	≥1	≥3	4	4
Erwartete Ischämiezeit	>210 min	>240 min	>240 min	>300 min
Katecholamine				
Dopamin/Dobutamin	>7,5 γ	> 7,5 γ	> 7,5 γ	auch jenseits der Grenzwerte akzeptabel
Noradrenalin	>0,4 γ	> 0,4 γ	> 0,4 γ	
Echo				
Auswurffraktion	<45 %	<45 %	<45 %	<35 %
Septumdicke	>14 mm	>14 mm	>14 mm	>16 mm
Serum-Natrium	>155 mmol/l	>155 mmol/l	>155 mmol/l	>160 mmol/l

RF klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Rauchen); γ µg/kg/min. Der marginale Spender wird pro Altersklasse durch maximal zwei der Kriterien (Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren, Ischämiezeit, Katecholaminaufwand, echokardiographische Parameter, Serum-Natrium) definiert. Bei Vorliegen von mehr als zwei Kriterien ist von einer Transplantation abzusehen.

immer in Zusammenschau aller verfügbaren Befunde zu sehen, die die weitere Evaluierung und Behandlung des Spenders bestimmt.

Dem Management des Spenders auf der Intensivstation kommt insbesondere beim marginal erscheinenden Spender große Bedeutung zu, da durch die Optimierung der beeinflussbaren Faktoren (Katecholaminaufwand, Auswurf fraktion, Septumdicke [Volumenmanagement!] und Serum natrium) die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Transplantation deutlich ansteigt.

„Marginale“ Empfänger werden durch fortgeschrittenes Alter oder relevante Komorbiditäten definiert. Insbesondere für Empfänger im fortgeschrittenen Alter ist die Verwendung von Herzen von marginalen Spendern im Sinne einer „alternativen Warteliste“ gerechtfertigt. Die Frühmortalität ist in dieser Konstellation zwar höher, der Langzeitverlauf jedoch durchaus akzeptabel. In den entsprechenden Studien wiesen die älteren (>70 Jahre) Empfänger allerdings keine über die schwere Herzinsuffizienz hinaus gehende Komorbidität auf [16–20]. Die Meldung von marginal erscheinenden Organspendern ist daher von großer Bedeutung, da trotz des erhöhten Risikoprofils ausgewählte Empfänger adäquat versorgt werden können.

Spender Management und typische Probleme bei Organspendern [60]

Die grundsätzliche Strategie ist: Intensivtherapie wie üblich. Nach der Diagnose „Hirntod“ werden sämtliche intensivmedizinische Maßnahmen mit Ausnahme der Therapie des Hirndrucks weitergeführt:

- Stabilisierung des Kreislaufs.
- Sicherstellung einer ausreichenden Diurese.
- Therapie des Diabetes insipidus.
- Ausgleich von Elektrolytungleichgewichten.
- Therapie des Zuckerstoffwechsels.
- Temperaturhomöostase.
- Ausgleichen des Säure-Basen-Haushaltes.

Die Zielgrößen der Therapie (Tabelle 2), insbesondere der MAP, sind in Abhängigkeit von der Gesamtsituation zu sehen. Für die Sicherstellung einer adäquaten Organperfusion sind Laktat (muss im Normbereich sein) und eine ausreichende gemischt venöse Sättigung (Alternative: zentral venöse Sättigung: <50 % inakzeptabel, >60 % akzeptabel) wichtige Parameter.

Neben dem Routinemonitoring mit EKG, Pulsoxymetrie, Blutdruck- und ZVD-Messung, kontinuierlicher Temperaturmessung und stündlicher Bilanzierung sind regelmäßige Laborkontrollen unabdingbar:

Alle 4 Stunden:	Blutgase, Elektrolyte, Blutzucker, Hb oder Hk
Zusätzlich alle 12 Stunden:	Blutbild, Gerinnung, Laktat, Herz-, Leber-, Pankreas-, Nierenwerte, CRP (gilt auch für Multiorganspender!)

Tabelle 2. Zielgrößen für die Spender-Therapie

Kreislauf		Beatmung	
MAP	>60–65 mmHg	paO ₂	>100 mmHg
ZVD	5–12 mmHg	paCO ₂	33–35 mmHg
ZVO ₂	>70 %	PEEP	5 mmHg
SVO ₂	>60 %	AMV	je nach paCO ₂
PAWP	10 ± 2 mmHg		
CI	>2,5 l/min/m ²		
Andere Parameter			
Hb	>9 g/dl (Blutkonserven müssen für die Explantation bereitgestellt sein)		
Na ⁺	130–150 mmol/l		
Laktat	im Normbereich		
Stundenharn	>1 ml/kg		
Temperatur	36–37 °C		
<small>MAP mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD zentral venöser Druck; ZVO₂ zentral venöse Sauerstoffsättigung; SVO₂ gemischt venöse Sauerstoffsättigung; PAWP pulmonal kapillärer Verschlussdruck; CI cardiac index; paO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck; paCO₂ arterieller Kohlendioxidpartialdruck; PEEP positiver endexpiratorischer Druck; AMV Atemminutenvolumen; Hb Hämoglobin; Na⁺ Serum natrium.</small>			

Hypotension

Die häufigste Ursache für Hypotension ist Hypovolämie, welche mittels ZVD und PAWP (falls ein Swan-Ganz-Katheter zur Verfügung steht) verifiziert werden kann. Häufig findet sich auch eine kompensatorische Tachycardie. Die Therapie besteht in Natrium-reduzierten Infusionslösungen.

Weitere mögliche Ursachen für eine Hypotension sind Hypothermie, kardiale Dysfunktion und eventuell Elektrolytstörungen, welche jeweils kausal behandelt werden müssen.

Kardiogene Hypotension

Kann eine Hypovolämie ausgeschlossen werden ist am ehesten eine kardiogene Hypotension, verursacht durch Herzkontusion oder eine myokardale Minderperfusion (KHK/Infarkt, „Sympathikussturm“ bei Hirntod) zu vermuten. Neben invasiver Druckmessung und Herzminutenvolumenbestimmung (Swan-Ganz oder PiCCO-System) kommt der Echokardiographie hier besondere Bedeutung zu. Die symptomatische Therapie besteht nach Ausschluss anderer Ursachen in der Verabreichung von positiv inotropen Substanzen (z.B. Dobutamin, Milrinon, Levosimendan) und gegebenenfalls auch im Einsatz von Vasopressoren (z.B. Noradrenalin). Das Therapieziel ist eine stabile Hämodynamik mit minimalem Katecholamin-aufwand.

Diabetes insipidus

Der Diabetes insipidus ist beim Hirntoten auf den Wegfall der ADH-Sekretion zurückzuführen. Eine Harnmenge >5 ml/kg/h weist (so keine andere Ursache für eine Polyurie fassbar ist) auf einen Diabetes insipidus hin, darüber hinaus entwickeln viele Spender eine relevante Hypernat-

riämie (>155 mmol/l). Die Therapie besteht in der Verabreichung von Desmopressin/Vasopressin und natriumarmer Flüssigkeitssubstitution. Eine exzessive Hypernatriämie ist wegen potentiell schlechterer Transplantatfunktion unbedingt zu vermeiden.

Poikilothermie

Ein relevantes Absinken der Körpertemperatur aufgrund des Homöostaseverlustes beim Hirntod ist zu vermeiden. Wärmezufuhr von aussen via Wärmematte oder Bair-Hugger sowie die Verwendung von warmen Infusionen sind die Mittel der Wahl.

Hyperglykämie

Der Zielspiegel des Blutzuckers beträgt 80–120 mg/dl. Dieser ist mit einer entsprechenden Insulin-Therapie (z.B. nach dem Berghe-Schema [61]) anzustreben.

Nicht immer lassen sich aufgrund der häufig gleichzeitig vorliegenden Multimorbidität bei potenziellen Organspendern die Zielgrößen erreichen bzw. einhalten. Dies ist jedoch a priori kein Ausschlussgrund für eine Organspende.

Die hier angeführten Behandlungsrichtlinien beziehen sich in erster Linie auf einen potentiellen Herzspender. Bei Multiorganspendern können auch minimal unterschiedliche Zielgrößen für die Therapie notwendig sein, wie zum Beispiel ein höherer arterieller Mitteldruck und niedriger ZVD. Allerdings sind auch beim Multiorganspender die Ziele der Intensivtherapie – Stabilisierung aller Organfunktionen mit minimalem Aufwand – letztlich die selben. Die Therapie sollte sich grundsätzlich an dem „schwächsten Glied in der Kette“, also dem für inadäquate Therapie anfälligsten Organ, orientieren. Dieses Organ ist in der Mehrzahl der Fälle das Herz. Die hier angeführten Behandlungsrichtlinien stellen für eine Herzentnahme optimale Bedingungen dar, welche in aller Regel eine auch für alle anderen Organe ausreichend stabile Situation gewährleisten.

Zusammenfassung

Die Anzahl der verfügbaren Spenderherzen ist rückläufig. Nach sorgfältiger Evaluierung und optimaler Behandlung können jedoch auch marginal erscheinende Organe erfolgreich transplantiert werden und somit der Spenderpool erweitert werden. Die Entscheidung über die Verwendung eines marginalen Organs muss jedoch individuell und abhängig vom potentiellen Empfänger getroffen werden. Die Evaluierung allgemeiner Kriterien wie Spenderalter, Größe und Gewicht, detaillierte Anamnese (Todesursache/-umstände, kardiale Risikofaktoren, Malignome), Infektionsserologie und Erhebung weiterer relevanter Laborparameter ist bei jedem Organspender unbedingt notwendig. Damit ist bereits eine erste Risikoabschätzung möglich. Die Durchführung eines EKG und einer Echokardiographie sind spezifische Untersuchungen, welche für die Organevaluierung heute eine *conditio sine qua non* darstellen. Insbesondere die detaillierte Echokardiographie liefert neben möglichen Kontraindika-

tionen wesentliche Informationen über das Spenderherz, die eine weitere Einschätzung (optimaler oder marginaler Spender) ermöglichen.

Eine Koronarangiographie oder ein Coronar-CT mit Calcium-Score wäre auch bei jüngeren Spendern erwünscht, unter bestimmten Umständen (>60 Jahre, koronare Anamnese oder auffälliges Risikoprofil) allerdings unbedingt erforderlich. Auch der Katecholaminaufwand beim Spender stellt ein gewisses Risiko dar. Sofern ein hoher Bedarf an Pressoren oder positiv inotropen Medikamenten trotz Optimierung des Volumenstatus und unter erweitertem Monitoring (Swan-Ganz-Katheter, ZVO2) tatsächlich erforderlich ist und nicht reduziert werden kann, stellt dies eine Kontraindikation zur Herzentnahme dar.

Im zweiten Abschnitt der Arbeit wird das Spendermanagementbesprochen, wobeinebender hämodynamischen Optimierung auch auf zusätzliche intensivmedizinische Aspekte eingegangen wird.

Erst die exakte Evaluierung erlaubt die individuelle Zuteilung des Organs zum passenden Empfänger und stellt somit insbesondere bei marginalen Spendern die Grundlage eines Therapieerfolgs dar.

Interessenskonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt.

Literatur

1. Drinkwater DC, Laks H, Blitz A, Kobashigawa J, Sabad A, Moriguchi J, et al (1996) Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts. *J Heart Lung Transplant* 15: 684
2. Zuckermann A, Kocher P, Simon P, Ofner P, Grimm M, Köck S, et al (1996) Expanding the donor pool in cardiac transplantation by accepting donor hearts >40 years. *Transplant Proc* 28: 179
3. Luciani GB, Livi U, Faggian G, Mazzucco A (1992) Clinical results of heart transplantation in recipients over 55 years of age with donors over 40 years of age. *J Heart Lung Transplant* 11(6): 1177–83
4. Mercer P, Sharples L, Edmunds J, Gittins R, Baines J, Wallwork J, et al (1998) Evaluating the donor pool: impact of using hearts from donors over the age of 49 days. *Transpl Int* 11[Suppl 1]: S424–9
5. Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, Arusoglu L, Bairaktaris A, Hornik L, et al (1998) Extended donor criteria: hemodynamic follow-up of heart transplant recipients receiving a cardiac allograft from donors ≥60 years of age. *Transplantation* 66(8): 1109–13
6. Potapov E, Loebe M, Hübner M, Musci M, Hummel M, Wenig Y, et al (1999) Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age. *Transplantation* 68(12): 1834–8
7. Lietz K, John R, Mancini DM, Edwards NM (2004) Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list; implications for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol* 43: 1553
8. Wittwer T, Wahlers T (2008) Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years experience. *Transpl Int* 21:113–25
9. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, Babcock WD, D'Alessandro A, Dec GW, et al (2002) Maximizing use of organs recovered from cadaver donor: cardiac recommendations. *J Heart Lung Transplant* 21: 1153–60
10. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nortdin MR, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH, et al (1993) Pretransplantation risk fac-

- tors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 12: 549
11. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, et al (1994) Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 13: 353
 12. Taylor DO, Edwards LB, Mohacs PJ, et al (2003) The registry of the international society for heart and lung transplant: twentieth official adult heart transplant report - 2003. *J Heart Lung Transplant* 22: 616
 13. Del Rizzo DE, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD, et al (1999) The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18(4): 310-9
 14. Walker AH, Fildes JE, Lonard CT, Yonan N (2004) The influence of donor age on transplant coronary artery disease and survival post heart transplantation: is it safe to extend donor age? *Transplant Proc* 36: 3139-41
 15. Russo MH, Chen J, Sorabella RA, Martens TP, Garrido M, Davies RR, et al (2007) The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133(2): 554-9
 16. Chen JM, Russo MJ, Hammond KM, Mancini DM, Kherani AR, Fal JM, et al (2005) Alternate waiting list strategies for heart transplantation maximize donor organ utilization. *Ann Thorac Surg* 80: 224-8
 17. Felker GM, Milano CA, Yager JEE, Hernandez AF, Blue L, Higginbotham MB, et al (2005) Outcomes with an alternate list strategy for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24: 1781-6
 18. Laks H, Scholl FG, Drinkwater DC, Blitz A, Hamilton M, Moriguchi J (1997) The alternate recipient list for heart transplantation. Does it work? *J Heart Lung Transplant* 16: 735
 19. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, Hamilton MA, Ardehali A, Moriguchi JD, et al (2003) Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 49
 20. Patel J, Kobashigawa JA (2004) Cardiac transplantation: the alternate list and expansion of the donor pool. *Curr Opin Cardiol* 19: 162
 21. Brock MV, Salazar JD, Cameron DE, Baumgartner WA, Conte JV (2001) The changing profile of the cardiac donor. *J Heart Lung Transplant* 20(9): 1005-9
 22. Patel ND, Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, et al (2008) Impact of donor-to-recipient weight ratio on survival after heart transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Circulation* 118 [Suppl 14]: S83-8
 23. Tsai FC, Marelli D, Bresson J, Gjertson D, Kermani R, Patel J, et al (2002) Use of hearts transplanted from donors with atraumatic intracranial bleeds. *J Heart Lung Transplant* 21(6): 623-8
 24. Karamlou T, Shen I, Slater M, Crispell K, Chan B, Ravichandran P (2005) Decreased recipient survival following orthotopic heart transplantation with use of hearts from donors with projectile brain injury. *J Heart Lung Transplant* 24(1): 29-33
 25. Hornik L, Tenderich G, Wlost S, Zittermann A, Minami K, Koerfer R (2004) Organs from donors with primary brain malignancy: the fate of cardiac allograft recipients. *Transplant Proc* 36: 3133
 26. Haji SA, Starling RC, Avery RK, Mawhorter S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al (2004) Donor hepatitis-C seropositivity is an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23(3): 277-83
 27. Antretter H, Höfer D, Hangler H, Larcher C, Margreiter J, Hörmann C, et al (2004) Können CMV-Infektionen nach Herztransplantation durch dreimonatige antivirale Prophylaxe reduziert werden? 7 Jahre Erfahrung mit Ganciclovir. *Wien Klin Wochenschr* 116: 542-51
 28. Antretter H, Höfer D, Hangler H, Pözl G, Margreiter J, Larcher C, et al (2004) Long-term outcome of cytomegalovirus high risk patients after heart transplantation: comparison between two prophylactic regimes - a single center experience. *Eur Surg* 36: 113-20
 29. Borchers AT, Perez R, Kaysen G, Ansari AA, Gershwin ME (1999) Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms. *Transpl Immunol* 7(2): 75-82
 30. Bonatti H, Tabarelli W, Ruttman E, Kafka R, Larcher C, Hofer D, et al (2004) Impact of cytomegalovirus match on survival after cardiac and lung transplantation. *Am Surg* 70(8): 710-4
 31. Hodson EM, Barclay PG, Craig JC, Jones C, Kable K, Strippoli GF, et al (2005) Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4): CD003774
 32. Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, Olesnevich P, Blume ED, Addonizio L, et al (2006) Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: a multi-institutional study. *Lancet* 367(9506): 233-9
 33. Lazda VA (2006) Evaluation of Epstein-Barr virus (EBV) antibody screening of organ donors for allocation of organs to EBV serostatus matched recipients. *Transplant Proc* 38(10): 3404-5
 34. Derouin F, Pelloux H (2008) Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. *Clin Microbiol Infect* 14(12): 1089-101. Review
 35. Ko WJ, Chu SH, Lee YH, Lee PH, Lee CJ, Chao SH, et al (1998) Successful prevention of syphilis transmission from a multiple organ donor with serological evidence of syphilis. *Transplant Proc* 30(7): 3667-8
 36. Yellon DM, Baxter GF (2000) Sodium-hydrogen exchange in myocardial reperfusion injury. *Lancet* 356(9229): 522-3
 37. Hofer D, Smits J, de Vries E, Antretter H, Laufer G (2010) Donor hypo- and hypernatremia are predictors for increased 1-year mortality after cardiac transplantation. *Transpl Int* [Epub ahead of print]
 38. Barklin A (2009) Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 53(4): 425-35 [Epub 2009 Feb 18. Review]
 39. Powner DJ, Kellum JA (2000) Maintaining acid-base balance in organ donors. *Prog Transplant* 10(2): 98-103; quiz 104-5
 40. Zaroff JG, Babcock WD, Shiboski SC, Solinger LL, Rosengard BR (2003) Temporal changes in left ventricular systolic function in heart donors: results of serial echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 22: 383-8
 41. Wheeldon DR, Potter CD, Odoro A, Wallwork J, Large SR (1995) Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 14: 734-42
 42. Kono T, Nishina T, Morita H, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A (1999) Usefulness of low-dose dobutamine stress echocardiography for evaluation reversibility of brain death-induced myocardial dysfunction. *Am J Cardiol* 84: 578-82
 43. Milano A, Livi U, Casula R, Bortolotti U, Gambino A, Zenati M, et al (1993) Influence of marginal donors on early results after heart transplantation. *Transplant Proc* 25: 3158-9
 44. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA (1995) Mechanisms of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg* 221(6): 666-75
 45. Kuppahally SS, Valantine HA, Weisshaar D, Parekh H, Hung YY, Haddad F, et al (2007) Outcome in cardiac recipients of donor hearts with increased left ventricular wall thickness. *Am J Transplant* 7(10): 2388-95
 46. Goland S, Czer LS, Kass RM, Siegel RJ, Mirocha J, De Robertis MA, et al (2008) Use of cardiac allografts with mild and mo-

- derate left ventricular hypertrophy can be safely used in heart transplantation to expand the donor pool. *J Am Coll Cardiol* 25;51(12): 1214-20
47. Grauhan O, Hetzer R (2004) Impact of donor-transmitted coronary atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant* 23: S260
 48. Grauhan O, Siniawski H, Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Pasic M, et al (2007) Coronary atherosclerosis of the donor heart - impact on early graft failure. *Eur J Cardiothor Surg* 32: 634-8
 49. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al (2001) High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 103: 2705-10
 50. Li H, Tanaka K, Anzai H, Oeser B, Lai D, Kobashigawa JA, et al (2006) Influence of pre-existing donor-atherosclerosis on the development of cardiac allograft vasculopathy and outcomes in heart transplantation recipients. *J Am Coll Cardiol* 47: 2470-6
 51. Grosse K, Brauer B, Küçük O, Krüger R, Polster F, Grauhan O, et al (2006) Does the administration of contrast medium in the multi-organ donor impair the early graft function after renal transplantation? *Transplant Proc* 38: 668-9
 52. Grauhan O, Wesslau C, Hetzer R (2006) Routine screening of donor hearts by coronary angiography is feasible. *Transplant Proc* 38: 666-7
 53. Grauhan O, Hetzer R, Hirt S, Rahmel A, Rödiger W, Schütt U, et al (2005) Wie man potentielle Spenderherzen beurteilt. Auszug aus den „Richtlinien zur Beurteilung (marginaler) Spenderherzen“. *Deutsches Ärzteblatt* 102: 2370
 54. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al (2008) Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 27(9): 943-56
 55. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, McGiffin DC, Hill JA, Rodeheffer RJ, et al (2003) Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125(4): 881-90
 56. Fernandez J, Aranda J, Mabbot S, Weston M, Cintron G (2001) Overseas procurement on donor hearts: ischemic time effect on postoperative outcomes. *Transplant Proc* 33: 3803-4
 57. Banner NR, Thomas HL, Curnow E, Hussey JC, Rogers CA, Bonser RS (2008) Steering Group of the United Kingdom Cardiothoracic Transplant Audit. The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. *Transplantation* 86(4): 542-7
 58. Tenderich G, Tsui S, El-Banayosy A, Dhital K, Schulte-Eistrup S, Schulz U, et al (2008) The 1-year follow-up results of the PROTECT patient population using the organ care system. *J Heart Lung Transplant* 27: S166
 59. McCurry K, Jeevanandam V, Mihaljevic T, Couper G, Elanwar M, Saleh H, et al (2008) Prospective multi-center safety and effectiveness evaluation of the organ care system device for cardiac use (PROCEED). *J Heart Lung Transplant* 27: 166
 60. Intensivtherapie potentieller Organspender, Leitfadens 4, www.oebig.org
 61. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19): 1359-67