

Aus dem  
Institut für Transfusionsmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

Entwicklung und Validierung von Transportsystemen  
für abdominelle Organe zur Transplantation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ralf Conrad

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

Für Gabriela

## Inhaltsverzeichnis

1.	Abstrakt	5
2.	Einleitung	8
2.1.	Geschichte der Transplantationsmedizin	9
2.1.1.	Meilensteine der Organtransplantation	9
2.1.2.	Bedeutung von Immunologie und Immunsuppression	12
2.2.	Entwicklung der Transplantationsmedizin in Deutschland	18
2.3.	Logistik der Organtransplantation	22
2.3.1.	Organspende	22
2.3.2.	Organperfusion und -explantation	24
2.3.3.	Organverpackung und -transport	26
2.4.	Rolle der Temperatur bei der Organkonservierung	28
2.4.1.	Physikalische Grundlagen	28
2.4.2.	Temperatureinfluss auf die Organkonservierung	29
3.	Fragestellung	30
4.	Material und Methode	31
4.1.	Material	31
4.1.1.	Eismaschine und Crushed Ice	31
4.1.2.	Verpackungssysteme (Styroporboxen, Flüssigkeiten, Tüten)	31
4.1.2.1.	Organ-Transport-Systeme	31
4.1.2.2.	PE-Tüten (Folienbeutel)	32
4.1.2.3.	Perfusions- und Transportlösung	33
4.1.3.	Messsysteme	33
4.1.3.1.	Infrarotthermometer	33
4.1.3.2.	Temperatur Data Logger	34
4.1.3.3.	Stichelektroden zur Erfassung der Parenchymtemperatur	35
4.1.4.	Testorgane	35
4.2.	Methode	36
4.2.1.	Temperaturmessung perfundierter und explantierter abdomineller Organe	36
4.2.2.	Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1	36
4.2.3.	Temperaturmessung im Organ-Transport-System 2	37
4.2.4.	Temperaturmessung im Organ-Transport-System 3	38
4.2.5.	Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1x	39

4.2.6.	Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1 unter Berücksichtigung unterschiedlicher Volumina in den Verpackungsbeuteln	40
4.2.6.1.	Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1 (Leber)	40
4.2.6.2.	Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1 (Niere)	40
5.	Ergebnisse	41
5.1.	Temperaturmessung perfundierter und explantierter abdomineller Organe	41
5.1.1.	Primäre Organ- bzw. Eistemperatur bei der Verpackung	41
5.1.2.	Organtemperatur nach erfolgtem Transport	42
5.2.	Temperaturverlauf in den unterschiedlichen Organ-Transport-Systemen	42
5.2.1.	Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS1	42
5.2.2.	Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS2	44
5.2.3.	Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS3	45
5.2.4.	Temperaturverlauf im Nierenparenchym gemessen im OTS1x	47
5.3.	Temperaturverlauf im Organ-Transport-System 1 unter Berücksichtigung unterschiedlicher Volumina in den Verpackungsbeuteln	48
5.3.1.	Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS1-Leber	49
5.3.2.	Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS1-Niere	49
5.4.	Statistische Betrachtungen	50
6.	Diskussion	51
7.	Literaturverzeichnis	58
8.	Eidesstattliche Erklärung	64
9.	Lebenslauf	66
10.	Publikationsliste	68
11.	Danksagung	69
12.	Anlagen	70

## 1. Abstrakt

Einleitung: Die Transplantation abdomineller Organe ist ein lebensrettender therapeutischer Eingriff, der sowohl im Spende- als auch im Transplantationsbereich höchsten Qualitätsstandards bedarf. Während der Gesamtprozess von Eurotransplant klar definiert ist, liegen insbesondere für die Eignung der verwendeten Transportsysteme, die ein zügiges Herunterkühlen auf 4°C sowie ein langes Halten dieses Temperaturbereiches sichern sollten, nur wenig wissenschaftliche Daten vor.

Da es noch keine validierten Voruntersuchungen zum Temperaturverhalten von menschlichen Organen in Organ-Transport-Systemen (OTS) gab, sollte mit dieser Arbeit eine möglichst praxisnahe Überprüfung der seit über 25 Jahren im Eurotransplantgebiet benutzten OTS erfolgen und eventuelle Alternativen aufzeigen.

Material und Methoden: Der Temperaturverlauf im inneren Folienbeutel von derzeit verwendeten Organ-Transport-Systemen (OTS1-Leber und OTS1-Niere) - bestehend aus Styroporbox, zwei mit 4°C kalter Kochsalzlösung gefüllten und einem ungefülltem Folienbeutel sowie umgebendem Crushed Ice - wurde im Vergleich zu alternativen Systemen (OTS2 und OTS3), bei denen vor allem der direkte Kontakt zum Eis mittels Plastikschißel vermieden wurde, an jeweils 22 Schweinelebern und 34 Schweinenieren untersucht. In weiteren Untersuchungen wurden die Oberflächentemperaturen von Organen bei 30 Multiorganentnahmen nach Explantation, der Einfluss des Füllvolumens im inneren Folienbeutel sowie die Nierenparenchymtemperatur im Vergleich zum inneren Folienbeutel im OTS1-N gemessen. Als Messinstrumente dienten kalibrierte KSW<sup>®</sup>-RFID bzw. testo<sup>®</sup>454-Logger.

Ergebnisse: Unmittelbar vor der Verpackung betrug die Oberflächentemperatur menschlicher Lebern im Mittel 16,2°C und die der Nieren 21,4°C. Bei den simulierten Transporten im OTS1-Leber sowie im OTS1-Niere wurde im 1. PE-Beutel bereits nach 30 Minuten eine Temperatur von 6°C gemessen. Nach 5 Stunden lagen die Temperaturen in beiden OTS zwischen 0°C und 1°C. Vereinzelt traten Temperaturen bis -0,3°C auf, die jedoch aufgrund der physikalischen Eigenschaften von isotoner Kochsalzlösung zu vernachlässigen sind. Kontrollmessungen am Nierenparenchym bestätigten den Verlauf im OTS1-N, wobei hier alle Temperaturen oberhalb von 0°C lagen. Der Einsatz eines höheren Füllvolumens von 2 Litern im zweiten Folienbeutel führte zu einer um 60 Minuten verkürzten Abkühlung auf 4°C. Die Phase bis zum

Erreichen von 6°C war im neuen OTS2 mit 3 Stunden deutlich verlängert, im OTS3 wurde eine Temperatur von 8°C erst nach 8 Stunden erreicht. Die OTS1 und das OTS2 garantierten eine 24-stündige Lagerung im Zielbereich von >0 bis 6°C.

Schlussfolgerung: Das Standardsystem OTS1, das seit über 25 Jahren im Eurotransplantgebiet zum Einsatz kommt, zeigte die schnellste Abkühlung auf den Zielbereich von >0 bis 6°C und war in der Lage, diesen über 24 Stunden zu halten. Unter Einhaltung einer verbindlichen Verpackungsanweisung ist es ein sicheres Organ-Transport-System und wird für klinischen Einsatz empfohlen.

Introduction: The transplantation of abdominal organs is a life-saving therapeutic intervention. Both procurement and transplantation of the organs must meet the highest quality standards. Although the overall process is clearly defined by Eurotransplant, few scientific data are available concerning the effectiveness of organ transport systems (OTS), in which organs should be rapidly cooled to 4°C and held in that range for extended periods.

Since there were no validated preliminary investigations of the thermal behaviour of human organs in organ transport systems should be as practical as possible a review of the OTS used for over 25 years in the Eurotransplant area and identify possible alternatives to this work.

Materials and Methods: Using 22 porcine livers and 34 porcine kidneys, temperatures were measured over time inside the inner foil pouch of currently used organ transport systems (OTS1). These systems, consisting of a styrofoam box, two foil pouches filled with NaCl solution at 4°C and a third, outer pouch that is surrounded by crushed ice, were compared to alternative systems (OTS2 and OTS3) in which a plastic bowl prevents direct contact with ice.

In another series, renal parenchymal temperatures were measured for comparison with temperatures inside the inner pouch in the OTS1. We also measured the surface temperatures of human organs immediately after explantation and immediately after arrival at a transplant centre. Measurements were taken with KSW<sup>®</sup> RFID loggers and testo<sup>®</sup> 454 loggers.

Results: Immediately prior to packing, mean liver surface temperature was 16.2°C and that of kidneys was 21.4°C. After 30 minutes the temperature inside OTS1 (for livers and kidneys) had reached 6°C, after 5 hours temperatures in both systems were between 0 and 1°C. Occasionally temperatures as low as -0.3°C were recorded, although these are not significant due to the physical characteristics/qualities of isotonic NaCl solutions. Control measurements in the renal parenchyma confirmed the temperature course in OTS1, with all temperatures above 0°C. Filling the second foil pouch to a volume of 2 litres reduced the time required to cool to 4°C by 60 minutes. In the new OTS2, the length of time to reach 6°C was significantly longer at 3 hours, and in OTS3 a temperature of 8°C was reached only after 8 hours. Both OTS1 and OTS2 kept the contents in the target range of >0 to 6°C for 24 hours.

Conclusion: The standard system OTS1 that comes in the Eurotransplant area used for over 25 years, showed the fastest cooling to the target range of >0°C to 6 ° C, and was able to keep this over 24 hours. Subject to a mandatory packing instruction it is a safe organ transport system and is recommended for clinical use.

## 2. Einleitung

Die Organspende in Deutschland ist eine Gemeinschaftsaufgabe, die auf die enge Zusammenarbeit vieler Partner angewiesen ist. Das Transplantationsgesetz (TPG) regelt die Spende, Entnahme, Vermittlung und Übertragung von Organen, die nach dem Tode oder zu Lebzeiten gespendet werden. Es sieht die Einrichtung einer Institution vor, die für die Vorbereitung und Durchführung der postmortalen Organspende bundesweit Verantwortung trägt. Diese Funktion hat die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) im Juni 2000 übernommen (1).

Nach § 16 TPG (2) stellt die Bundesärztekammer den Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft in Richtlinien fest für:

- die Feststellung des Hirntodes
- Regeln zur Aufnahme in die Warteliste
- Maßnahmen zum Empfängerschutz
- Konservierung, Aufbereitung, Aufbewahrung und Beförderung der Organe
- Regeln zur Organvermittlung
- Maßnahmen zur Qualitätssicherung
- die Anforderungen an die Aufzeichnung der Lebendorganspenden

Laut § 2 des Koordinierungsstellenvertrages (3) verbleibt die Verantwortung für vermittlungspflichtige Organe mit Ausnahme der Vermittlungsentscheidung bis zur Übergabe an das Transplantationszentrum bei der Koordinierungsstelle.

In Deutschland werden jährlich ca. 4.800 Organe transplantiert (1). Darunter sind etwa 2.800 Nieren, 1.100 Lebern, 160 Pankreata und 7 Dünndärme (1). Der Anteil der Lebendspende-Transplantationen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen und lag im Jahr 2012 bei ca. 20 %.

Die abdominellen Organe werden in sogenannten Organ-Transport-Systemen, nachfolgend OTS genannt, transportiert. In der Transfusionsmedizin unterliegt die Kontrolle zellulärer und komplexer plasmatischer Blutprodukte der Zuständigkeit der Bundesoberbehörde, des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) und der regionalen Landesbehörden für Pharmazie bzw. Arzneimittelwesen. Die Ständige Kommission der Bundesärztekammer erlässt Richtlinien für die Transplantationsmedizin, unter anderem zur Konservierung, Aufbereitung, Aufbewahrung und Beförderung menschlicher Organe (4).



Die Validierung dieser bestehenden Transportsysteme, die Entwicklung neuer Systeme und die Erstellung einer verbindlichen Verpackungsordnung ist wesentlicher Bestandteil der Qualitätssicherung in der Organtransplantation.

## **2.1. Geschichte der Transplantationsmedizin**

### **2.1.1. Meilensteine der Organtransplantation**

Mit der Etablierung der Transplantation für solide parenchymatöse Organe wie Leber, Herz, Lunge und Niere wurde eine operative Therapie vieler, vormals infauster Erkrankungen möglich.

Ende des 19. Jahrhunderts reimplantierten Carrel und Guthrie Nieren en bloc in Katzen mit einer Überlebenszeit von drei Wochen (5). Carrel erhielt für diese Arbeit 1912 den Nobelpreis. Im Jahr 1954 wurde die erste erfolgreiche Nierentransplantation beim Menschen durch Murrays Team in Boston an eineiigen Zwillingen durchgeführt. Kurz darauf wurde vom selben Team die Niere eines toten Organspenders verpflanzt (6).

Nach Einführung des Immunsuppressivums Azathioprin in Kombination mit Kortison sowie nach Entdeckung des humanen Histokompatibilitätskomplexes HLA konnten die ersten längerfristigen Erfolge bei Allotransplantationen erreicht werden (7). Im Jahre 1963 wurde Azathioprin erstmals bei der Nierentransplantation eingesetzt (8). Folge des Einsatzes der Immunsuppressiva war eine sprunghafte Zunahme der Nierentransplantationen. Während in der Zeit von 1950 bis zum Einsatz von Azathioprin und Kortison im Jahre 1963 weltweit 153 Nierentransplantationen durchgeführt wurden, transplantierte man in den folgenden 18 Monaten insgesamt 300 Nieren (9). Nähere Ausführungen zur Rolle immunologischer Einflüsse sind in Kapitel 2.1.2 erläutert.

Seit Anfang der 70er Jahre ist die Nierentransplantation als klinische Behandlungsmethode anerkannt und stellt zusammen mit dem Dialyseverfahren einen festen Bestandteil bei der Behandlung terminaler Niereninsuffizienzen dar (10). Durch Verbesserung der Dialyse wurde eine verbesserte Vorbereitung des Patienten möglich. Die Option der Rückkehr zur Dialyse machte die Nierentransplantation als „ultima ratio“ weitestgehend unnötig (7). Durch eine erhöhte Aufklärung in der Bevölkerung und

durch bessere Entnahmetechniken bei der Explantation standen mehr Organe für eine Transplantation zur Verfügung (7). Mit dem Erhalt einer neuen Niere ist ein hoher Gewinn an Lebensqualität verbunden. Die mit dem Eingriff verbundenen Risiken konnten erheblich gesenkt werden; erfolgreiche Langzeitverläufe sind die Regel.

Neben der postmortalen Organspende ist in den letzten Jahren die Lebend-Nierenspende mit einem Anteil von ca. 20% aller Nierentransplantationen als sinnvolle Alternative erkannt und genutzt worden (1).

Die Herzverpflanzung wurde seit Ende der 40er Jahre experimentell betrieben. Die erste humane Transplantation wurde 1964 durchgeführt (Hardy 1964). Hierbei versagte das transplantierte Schimpansenherz bereits nach einigen Stunden und es dauerte bis in das Jahr 1967, ehe Barnard in Südafrika die erste erfolgreiche Herztransplantation von Mensch zu Mensch durchführte. Die Operation glückte, der Patient starb jedoch 18 Tage später an einer nicht beherrschbaren Infektion (11).

Die ersten tierexperimentellen Arbeiten mit dem Ziel einer Lebertransplantation begannen Ende der 50er Jahre mit Welch und Cannon (Cannon 1965, Welch 1955). Die erste Lebertransplantation gelang Starzl 1963 in Denver an einem dreijährigen Kind mit Gallengangsatresie. 1967 operierte Starzl erfolgreich ein Kind, das vierhundert Tage überlebte. Ein Jahr später wurde in Bonn von Gütgemann die erste Leber in Deutschland transplantiert (11).

1966 führten W. D. Kelly und R. Lillehei in Minnesota, USA die erste erfolgreiche Pankreastransplantation durch. Auch eine Darmtransplantation versuchte Lillehei mehrfach, alle seine Bemühungen scheiterten jedoch an den Abstoßungsreaktionen oder anderen postoperativen Komplikationen (11).

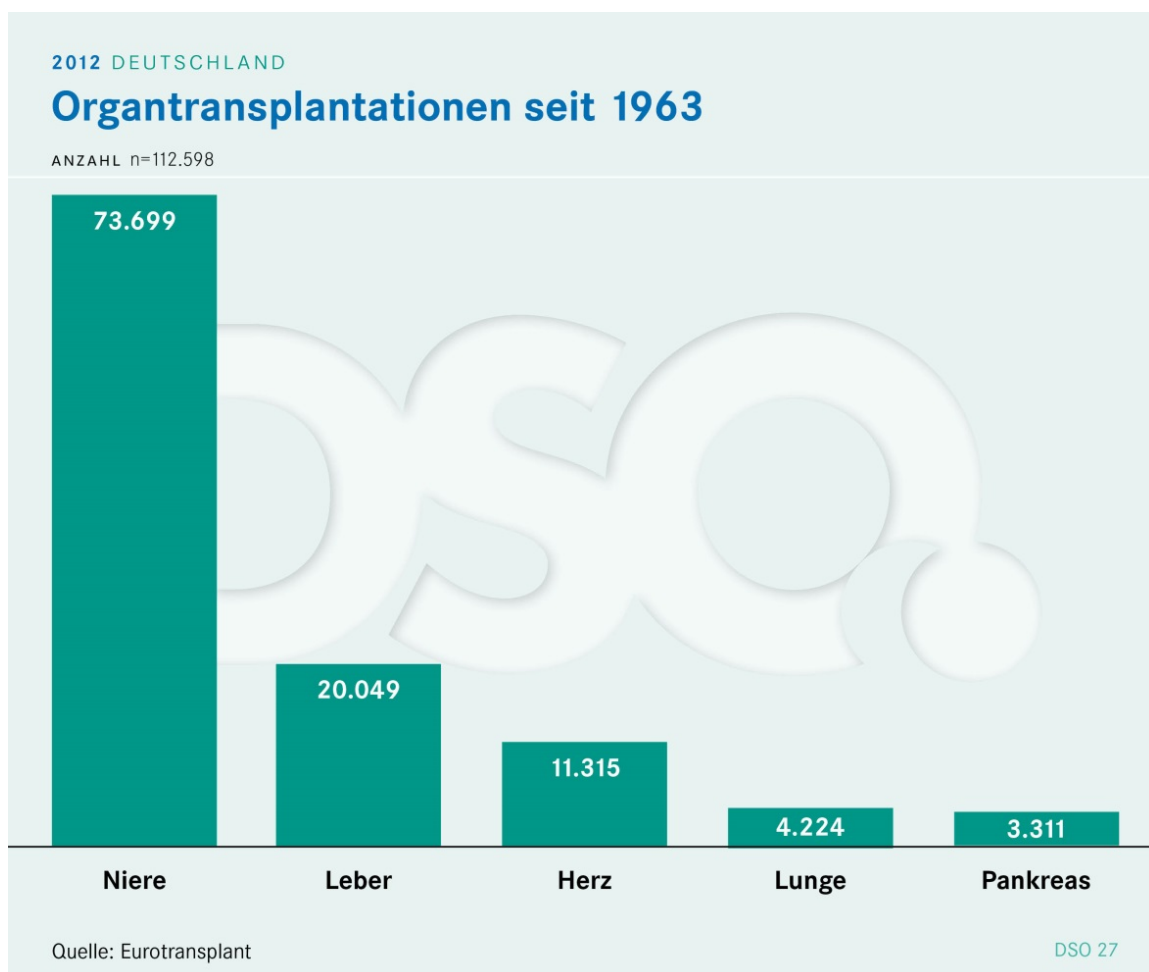
Die erste Lungentransplantation führten Hardy und Webb 1963 durch. Der Patient verstarb nach drei Wochen an einem akuten Nierenversagen (11).

Die erste erfolgreiche Dünndarmtransplantation wurde im Rahmen einer Multiviszeraltransplantation im November 1987 in Pittsburgh, USA, bei einem Kind durchgeführt (12). Die Zahl der Dünndarmtransplantationen hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen und liegt heute bei über 1.000 weltweit (13).

1967 konnten J.J. van Rood und seine Mitarbeiter in Leiden (Niederlande) in einer Studie nachweisen, dass die HLA-Übereinstimmung (Human Leucocyte Antigen) bedeutenden Einfluss auf die Annahme des neuen Organs und die Überlebenszeit des Patienten hat. Aus den Erkenntnissen über die Bedeutung des HLA-Systems für den Verlauf von Organtransplantationen wurde deutlich, dass die Allokation von Organen

zentral koordiniert werden musste. Die daraufhin 1967 in Leiden (Niederlande) gegründete gemeinnützige Stiftung Eurotransplant ist für die Vermittlung aller Organe zuständig, die in Deutschland, Österreich, den Niederlanden, Belgien, Luxemburg, Slowenien und Kroatien verstorbenen Menschen zum Zwecke der Transplantation entnommen werden. Seit dem 1. Juli 2013 ist auch Ungarn Mitgliedsland bei Eurotransplant. Hier sind alle Patienten der Mitgliedsländer registriert, die auf eine Niere, eine Leber, eine Lunge, ein Herz, ein Pankreas oder einen Dünndarm warten.

Abb. 1: In Deutschland transplantierte Organe (1963-2012)



In Abbildung 1 sind die seit 1963 in Deutschland (inklusive DDR) transplantierten Organe aufgeführt.

Über 73.000 davon waren Nieren. Weiterhin wurden mehr als 20.000 Lebern sowie über 11.000 Herzen übertragen. Außerdem wurden circa 3.300 Pankreata, 4.200 Lungen und über 70 Dünndärme transplantiert (1). Zwischen der ersten 1954 in Boston durchgeführten Nierentransplantation und heute sind weltweit weit über 500.000 Patienten in mehr als 1.400 spezialisierten Zentren transplantiert worden. Dies macht

die Notwendigkeit von qualitätsgesicherten Rahmenbedingungen der Organspende und -transplantation sehr deutlich.

### **2.1.2. Bedeutung von Immunologie und Immunsuppression**

Emil von Behring entdeckte 1890 als Erster die Wirkung von Antikörpern. Damals wurden diese noch als Schutzkörper bezeichnet, der Begriff Antikörper wurde erst später verwendet. Von Behring forschte zusammen mit seinem japanischen Kollegen Kitasato im Bereich der Bekämpfung von ansteckenden Krankheiten. Es gelang ihnen eine erstmalige Demonstration der Aufhebung der tödlichen Wirkung von Tetanustoxin und Diphtherie durch Immunsereen (14).

Im Jahre 1900 verwendete Karl Landsteiner das erste Mal die Bezeichnung Antikörper für die vorher sogenannten Schutzkörper. Seine Entdeckung der Blutgruppen und Blutgruppenantigene A und B und deren Vererbungsmodus nach den Mendelschen Gesetzen war von großer Bedeutung für die erfolgreiche Durchführung von Bluttransfusionen. Landsteiners Arbeit ermöglichte erstmals die immunologische Kompatibilität von Bluttransfusionen, die vor der Entdeckung der Blutgruppen oft tödlich verliefen (8, 14). Mit Hilfe der Präzipitation stellte man kurze Zeit später fest, dass es sich bei den Antikörpern um Immunglobuline handelt (15). Basierend auf dem Wissen über die Blutgruppen und ihren Vererbungsmodus betrachtete man allmählich die Allotransplantation unter dem Aspekt der Gewebeverträglichkeit (7). Bei Transplantationen wurde nun immer öfter die Blutgruppenübereinstimmung beachtet (6), weiterhin forderte man ab dem Jahre 1918 eine Berücksichtigung der ABO-Blutgruppenübereinstimmung bei Transplantationen (16).

1924 veröffentlichte Emil Hohlmann seine Erkenntnisse, die er bei Hauttransplantationen an durch Verbrennungen verletzten Kindern erworben hatte. Seine Entdeckung war, dass zum zweiten Mal transplantierte Haut des gleichen Spenders schneller abgestoßen wurde als bei der ersten Transplantation. Im Gegensatz dazu lebte die Haut eines dritten Spenders genauso lange wie die Haut der ersten Transplantation (15).

Der Biologe Peter Medawar berichtete 1944 über seine Entdeckungen im Rahmen seiner Untersuchungen auf dem Gebiet der Grundlagenimmunologie: er konnte den Immunvorgang bei der Transplantationsabstoßung nachweisen (10). Medawar unter-

suchte zerstörte und abgestoßene Hauttransplantate und entdeckte die Leukozyten als Ursache der Abstoßungsreaktion. Weiterhin behandelte Medawar durch Brandbomben verletzte Menschen und war durch seine Forschungsarbeit in der Lage, die Methoden der Hauttransplantation zu verbessern (14).

Das Phänomen der immunologischen Natur des Abstoßungsprozesses wurde in den 50er Jahren durch William Dempster und Morton Simonson untersucht. Die wissenschaftlichen Grundlagen der Organtransplantation wurden durch diese beiden Forscher erarbeitet anhand von experimentellen Nierentransplantationen am Hund: bei der Transplantation eines Organs unterliegt dieses den immunologischen Gesetzen. Demnach wird das Transplantat aufgrund immunologischer Vorgänge vom Empfänger als fremd erkannt, nicht akzeptiert und geht zugrunde. Dempster und Simonson dachten bereits über Möglichkeiten nach, diesen Abwehrmechanismus zu unterdrücken (14).

1950 erkannte man die immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden, ein Hormon der Nebennierenrinde (8). Die Anwendung von Kortikosteroiden wurde erstmals versucht, jedoch ohne eindeutige Resultate. Die Produktion von Interleukin-1 wird durch Kortikosteroide blockiert, wodurch wiederum die antigenstimulierte T-Zellproliferation gehemmt und damit die Interleukin-2-Synthese sowie die weitere T-Zellproliferation unterdrückt wird. Zunächst wurden Kortikosteroide ausschließlich zur Therapie von Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Heute verabreicht man sie in Form von Prednison oder Prednisolon in Kombination mit Azathioprin und / oder Ciclosporin A zur Erhaltungstherapie. Hochdosierte Kortikosteroide werden immer noch zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen verwendet (7).

1954 wurde von Dausset berichtet, dass nach wiederholten Bluttransfusionen ein Antikörper - das Leukozytenantigen „MAC“ - entsteht. Später wurde „MAC“ als HLA-A 2-Antigen erkannt (17). Das HLA-System (Human Leukozyt Antigen System) kommt mit Ausnahme von Erythrozyten auf fast allen Zellen im menschlichen Organismus vor. Das Ausmaß der Abstoßungsreaktion wird von den HLA-Antigenen der Spenderniere bestimmt, indem sie die T-Zellen des Empfängers direkt aktivieren. Aus den Forschungsergebnissen Daussets ergab sich die Kenntnis des menschlichen Major Histocompatibility Complex (MHC). Es wurde klar, dass der Major Histocompatibility Complex eine zentrale Rolle in der Transplantationsimmunologie einnimmt, da hier die HLA-Antigene kodiert sind (7). Das Interesse an weiteren Forschungen auf dem

Gebiet der Gewebsimmunologie wurde durch diese Entdeckung geweckt. All diese Errungenschaften sind die Grundlage für die weitere Entwicklung der Transplantationschirurgie und Immunologie (8).

In Boston und Paris wurden in den folgenden Jahren zwischen 1958 und 1962 verschiedene Methoden zur Vorbehandlung des Transplantates und des Empfängers erforscht. Es wurde die Ganzkörperbestrahlung entwickelt, die zunächst als einzige Möglichkeit der Immunsuppression bekannt war (7, 18), jedoch häufig zum Tode des Patienten führte.

In Boston konnte man 1959 mit einer nichttödlichen Strahlendosis eine Abstoßungsreaktion verhindern. Außerdem wurde versucht, die Bestrahlung mit Knochenmarkstransplantationen vom selben Nierenspender zu kombinieren (19). Bei einem Unfallopfer wurde die erstmalige Anwendung einer Ganzkörperbestrahlung mit anschließender Injektion von Knochenmarkszellen elf nicht verwandter Spender durchgeführt. Dem Patienten wurde die linke verletzte Niere entfernt. Wegen der Nichtanlage der rechten Niere wurde der Patient notfallmäßig dialysiert. Der Patient überlebte nach erfolgter Vorbehandlung und Transplantation einen Monat auf der Intensivstation, dann jedoch erlag er schweren Blutungskomplikationen. Die transplantierte Niere wurde histologisch ausgewertet mit dem Ergebnis, dass keine immunologische Abstoßungsreaktion stattgefunden hatte. Damit war bewiesen, dass die immunologische Abstoßungsreaktion beim Menschen verhindert werden kann. Man suchte nun nach mehr spezifischen und praktikablen und gleichzeitig ungefährlicheren Methoden der Immunsuppression (20).

Durch Schwarz, Stack und Damashek vom New England Medical Center in Boston wurde 1958 die Wirksamkeit des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin (6-MP) entdeckt. Versuche zeigten, dass 6-MP die Antikörperreaktion im Kaninchen nach Injektion fremden Albumins unterdrückt (21). Man setzte 6-MP zunächst in der Krebstherapie ein. Wenig später berichteten R. Calne und C. Zukoski, dass 6-MP die Überlebensdauer nierentransplantierte Hunde steigerte. Calnes erstes Experiment bestand darin, Hunden eine allogene Niere in den Bauchraum zu transplantieren. Postoperativ behandelte er die Hunde mit 6-MP. Die Tiere überlebten zwar nicht länger als drei Wochen, aber die histologischen Untersuchungen zeigten, dass keine Abstoßungsreaktionen stattgefunden hatten. Wenige Wochen später startete Calne eine zweite tierexperimentelle Untersuchungsreihe. Er verabreichte transplantierten Hunden 6-

MP in unterschiedlichen Dosen und konnte nun von einer noch nie zuvor erzielten Überlebensdauer von über 40 Tagen berichten.

Ab Juli 1960 arbeitete Calne bei den Harvard Surgical Laboratories in America. In Zusammenarbeit mit J. E. Murray und G. Hitchings, einem Vertreter der pharmazeutischen Firma Burroughs Wellcome in New York, entwickelte Calne eine dem 6-MP ähnliche, weniger toxische Substanz (20). Ihnen gelang die Entdeckung eines Derivats des 6-MP, welches weniger toxisch und außerdem wirkungsvoller war: Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>). Im Tierexperiment erreichte man durch die Verabreichung von Azathioprin außergewöhnlich lange Überlebenszeiten transplanteder Organe.

Ab 1961 wurde es beim Menschen angewendet und kommt auch heute immer noch weltweit zum Einsatz (7). Azathioprin ist damit auf dem Markt das älteste Medikament der Immunsuppression (15). Murray verwendete Azathioprin 1962 bei einem Patienten, dem eine Leichenniere implantiert wurde. Der Patient überlebte die Transplantation über ein Jahr. Diese Transplantation wurde dann als erste erfolgreiche Leichennierentransplantation dokumentiert (22). Durch Einsatz des Azathioprins in Kombination mit Kortikosteroiden konnten längerfristige Erfolge bei Allotransplantationen erzielt werden. Diese Medikation galt längere Zeit als Standardimmunsuppressionstherapie. In allen Transplantationszentren wurde Azathioprin als prophylaktisches Immunsuppressivum angewendet, selbst bei Transplantationen zwischen nahen Verwandten; dagegen wird es nicht eingesetzt zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen (7).

Mit Hilfe der von Terasaki erarbeiteten Methode der Lymphozytotoxizität durch Komplementbindung wurden ab 1962 Gewebetypisierungen routinemäßig durchgeführt. Durch die Gewebetypisierung konnte der jeweils am besten geeignete Lebendverwandtenspender bestimmt werden (7). Auf Grund der gewonnenen Erkenntnisse war seit 1963 der Weg zur Realisierung von Nierentransplantationen am Menschen geebnet (14).

Ende der 60er Jahre wurden Antilymphozytenserum (ALS) und Antilymphozytenglobuline (ALG) entdeckt und weiterentwickelt. Lange vor der Entdeckung der immunologischen Natur der Abstoßungsreaktion - nämlich bereits im Jahre 1899 - versuchte Metchnikoff Antikörper, die gegen menschliche Lymphozyten gerichtet sind, in der Leukämiebehandlung einzusetzen (15). Schon 1937 zeigten Chew und Lawrence, dass ALS vom Kaninchen einen Rückgang der Lymphozyten im Blut von Meerschwein-

chen bewirken (20). Antiseren werden zur Prophylaxe und zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Im Vergleich sind Antiseren wirkungsvoller als Kortikosteroide, sie haben aber auch schwere Nebenwirkungen: diese sind Thrombozytopenie, Neutropenie, Glomerulonephritis, Serumkrankheit und anaphylaktische Reaktionen (7).

Im Jahre 1964 forschte Pichelmayr an der Entwicklung eines Antilymphozytenserums, wobei er sich auf die Arbeiten von Woodruff und Medawar stützen konnte. Ihm gelang es, mit den bei der Ductus thoracicus-Drainage gewonnenen Lymphozyten ein Pferd zu immunisieren (20) und so polyklonale Immunglobuline zu gewinnen (7). Weiterhin konnte Pichelmayr mit Anti-Hund-Seren längere Transplantatüberlebenszeiten erzielen.

Anfang der 70er Jahre entdeckte man den immunsuppressiven Effekt eines Medikamentes, das völlig neue Wirkungsmechanismen aufwies: Ciclosporin A. Es handelt sich dabei um ein Stoffwechselprodukt von in Kulturen wachsenden Pilzen. Die Firma Sandoz in Basel entnahm den Pilz (20) *Trichoderma polysporum* (7) aus Bodenproben, die sie an einem norwegischen See genommen hatten und isolierten in den Jahren 1970 und 1971 dessen Stoffwechselprodukte. Zu diesem Zeitpunkt kannte noch niemand die immunsuppressive Wirkung dieser Stoffwechselprodukte, dagegen hoffte man zunächst, ein Medikament gegen Pilzinfektionen zu finden. 1972 entdeckte J. Borel dann den Effekt, den Ciclosporin A auf Lymphozyten ausübt und 1974 konnte er schließlich diese Wirkung anhand von Hauttransplantationen im Tierversuch beweisen. Calne führte daraufhin Erprobungen von Ciclosporin A im Tierexperiment durch und erzielte ebenfalls sehr gute Ergebnisse. 1978 folgten dann seine ersten klinischen Versuche an seinen nierentransplantierten Patienten. Powels setzte gleichzeitig das Präparat erstmals bei einer Knochenmarktransplantation ein.

Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse wurde eine europäische multizentrische Studie durchgeführt, an der außer Hannover und München noch sechs weitere europäische Transplantationszentren teilnahmen. In Kanada wurde parallel dazu ebenfalls eine Studie durchgeführt. Es wurde durch diese Studien bewiesen, dass Ciclosporin A den herkömmlichen Medikamenten Prednisolon und Azathioprin überlegen war. Es konnten 20% bessere Ergebnisse erzielt werden und Transplantationen multipler Organe, wie z. B. Herz-Lungen-, Leber-Nieren- oder Niere-Pankreas-Transplantationen, wurden durch die Anwendung von Ciclosporin A überhaupt erst möglich (15). 1980 gelang die synthetische Herstellung von Ciclosporin A durch



Wenger. Danach wurde es ein offizielles Medikament und wird seit dieser Zeit angewendet (20), es kann jedoch genau wie Azathioprin nicht zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden (14). Durch Kombination mit anderen Immunsuppressiva konnte die Dosis und damit auch die Toxizität der einzelnen Präparate herabgesetzt werden.

Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre wurden monoklonale Antikörper gegen eine Vielzahl von T-Zellmarkern entwickelt. Monoklonale Antikörper sind weniger variabel und verlässlicher in ihrer Wirkung. Der Anti-CD 3-Antikörper OKT 3 wird zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen angewandt. Die Blockierung der T-Zellenaktivität von CD 4- und CD 8-positiven T-Zellen hemmt sowohl die Proliferation als auch die Zytotoxizität (7).

1990 berichtete Starzl über die klinische Anwendung von FK 506. Diese Substanz wird aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen und ist nicht mit Ciclosporin A verwandt. Die molekulare Struktur von FK 506 und Ciclosporin A unterscheidet sich. FK 506 enthält ein anderes cytosolisches Bindungsprotein. Beide Medikamente haben aber einen ähnlichen Effekt auf das Immunsystem. FK 506 blockiert wie Ciclosporin A die Lymphokinsynthese, ist jedoch 100-500mal wirksamer und weniger toxisch (7, 23,). Die Ganzkörperbestrahlung, TLI (total lymphoid radiation), Splenektomie, Ductus-thoracicus-Drainage von Lymphozyten und die Plasmapherese nehmen in der heutigen modernen Immunsuppression nur noch einen geringen Platz ein (7). Seit 1996 wird Mycophenolatmofetil (MMF) als neuer immunsuppressiver Kombinationspartner für Ciclosporin A eingesetzt. Klinische Vergleichsstudien haben ergeben, dass MMF dem Kombinationspartner Azathioprin in mehreren Aspekten überlegen ist: Patienten, die MMF erhalten haben, erlitten weniger Abstoßungsreaktionen; weiterhin hat MMF keine schädigende Wirkung auf Nieren, Herz und Stoffwechsel und verstärkt nicht die Nebenwirkungen von Ciclosporin A (14).

Ein wesentlicher und grundsätzlicher Nachteil der Immunsuppressiva ist eine erhöhte Infektionsgefahr - bedingt durch die Unterdrückung der Immunabwehr. Postoperativ kann es daher zu verschiedenen bakteriellen, Virus- und Pilz-Infektionen mit teilweise sehr schwerem Verlauf kommen. Diese müssen durch Früherkennung und fachgerechte Behandlung bekämpft werden (14).

## 2.2. Entwicklung der Transplantationsmedizin in Deutschland

In Tabelle 1 sind die in der Bundesrepublik postmortal entnommenen und in Deutschland sowie im Ausland transplantierten Organe aufgeführt (1).

Tab. 1: Postmortal entnommene und transplantierte Organe in Deutschland

2012 DEUTSCHLAND

### Postmortal entnommene und transplantierte Organe

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Niere	2.081	1.974	2.174	2.246	2.320	2.167	2.144	2.250	2.036	1.789
Herz	339	355	366	385	377	369	347	385	362	318
Leber	700	779	844	917	1.042	1.007	1.039	1.114	1.040	919
Lunge	194	221	238	236	264	265	254	290	313	339
Pankreas	176	174	152	140	131	127	108	155	160	141
Dünndarm	6	5	3	1	6	10	5	11	6	5
	<b>3.496</b>	<b>3.508</b>	<b>3.777</b>	<b>3.925</b>	<b>4.140</b>	<b>3.945</b>	<b>3.897</b>	<b>4.205</b>	<b>3.917</b>	<b>3.511</b>

Der Verlauf über die vergangenen 10 Jahre zeigt eine relativ kontinuierliche Zunahme der transplantierten Organe bis 2010. Lediglich in den Jahren 2008 und 2009 stagnierte die Anzahl der postmortal gespendeten und transplantierten Organe. Seit 2011 ist die Anzahl dramatisch zurückgegangen, 2011 um 7 Prozent zum Vorjahr und 2012 um 10 Prozent zum Vorjahr (1). Die Ursachen, die diesem Rückgang zugrunde liegen, werden von allen beteiligten Interessengruppen heftig diskutiert. Durch die Novellierung des Transplantationsgesetzes, mit Wirkung zum 1. November 2012, wurde unter anderem die bisherige „erweiterte Zustimmungslösung“ durch die „Entscheidungslösung“ ersetzt. Alle Bundesbürger sollen in Zukunft regelmäßig die Möglichkeit erhalten, sich über das Thema Organspende zu informieren und dazu eine eigene Entscheidung zu treffen.

Die sogenannten Transplantationsskandale, die in den Jahren 2012 und 2013 öffentlich wurden und in dem Bericht der Prüf- und Überwachungskommission ihre Bestätigung fanden, sind sicherlich ein weiterer Grund für die Verunsicherung der Bevölkerung in Bezug auf die Organspende.

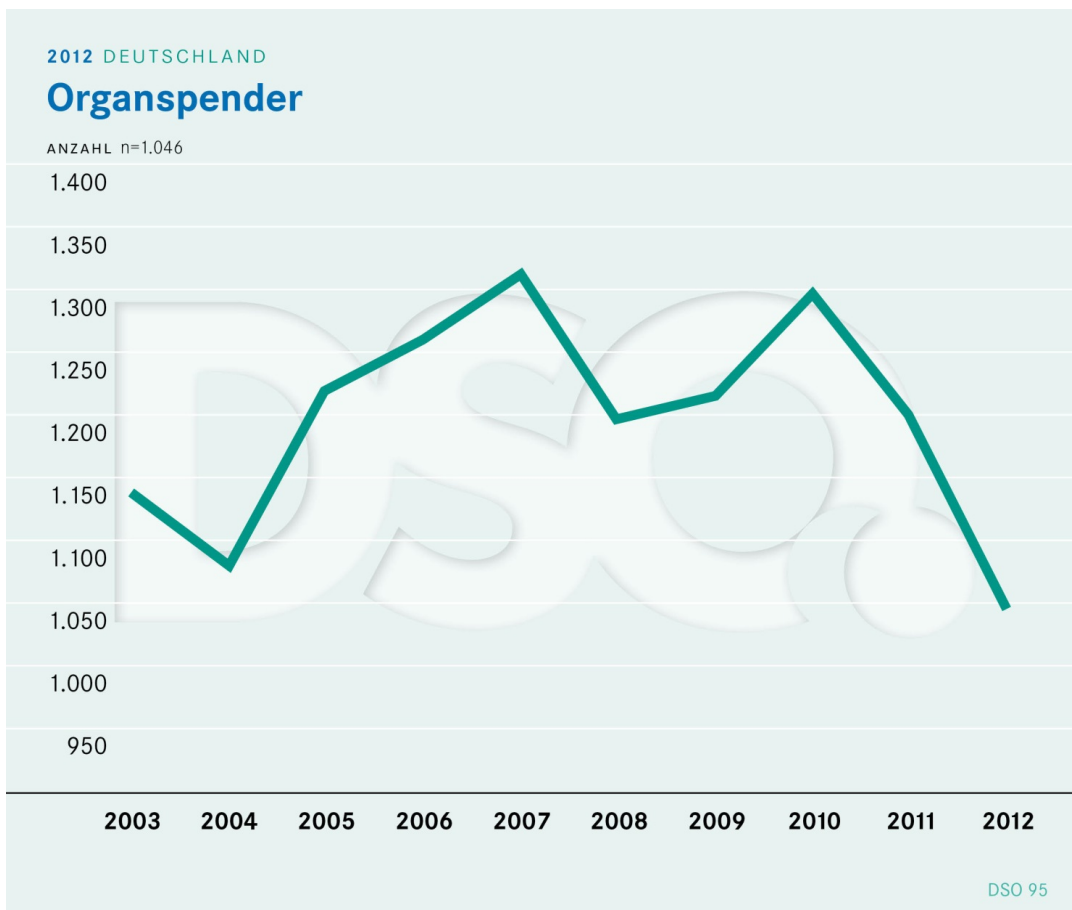
Die Novellierung des Transplantationsgesetzes und die Transplantationsskandale sind wesentliche Gründe, die dazu beigetragen haben, dass die Bereitschaft der Bevölkerung zur Organspende drastisch zurückgegangen ist. In Abbildung 1b sind die postmortalen Organspender in Deutschland über die letzten 10 Jahre ausgewiesen. Im Jahr 2012 ist mit 1.046 Spendern ein deutlicher Rückgang um 12,8% im Vergleich

zum Vorjahr zu erkennen. Pro Organspender wurden im Durchschnitt 3,4 Organe entnommen und transplantiert (1).

Die Übertragung der gespendeten Organe erfolgt in einem der 50 Transplantationszentren Deutschlands. Jeden Tag werden in der Bundesrepublik durchschnittlich 11 Organe transplantiert.

Im Jahr 2012 wurden 3.522 Patienten zu einer Nierentransplantation angemeldet, insgesamt wurden 2.586 Nieren transplantiert, wovon 766 Transplantationen nach einer Lebendspende waren. Damit lag der Anteil der nach Lebendspende transplantierten Nieren bei 29,7% und ist damit in 5 Jahren um 10% angestiegen und bildet somit auch den Rückgang der Organspender in diesem Zeitraum ab (1).

Abb. 1b: Postmortale Organspender in Deutschland

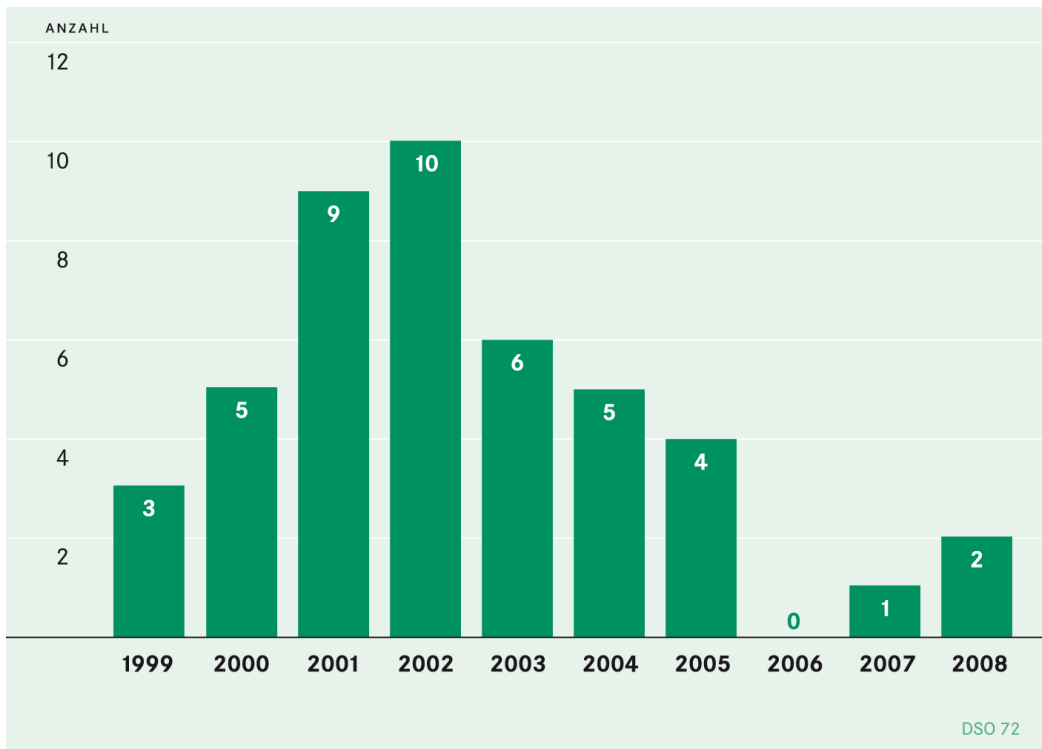


Die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation liegt bei der Transplantation von Organen lebender Spender bei 83,7 Prozent. Nach der Transplantation von Organen verstorbener Spender beträgt dieser Wert circa 70 Prozent. Der Grund für die bessere Funktionsrate nach der Lebendspende ist die kürzere Ischämiezeit (Zeitraum der unterbrochenen Organdurchblutung) (24).

Die Pankreastransplantation erfolgt in der Regel in Kombination mit der Transplantation einer Niere desselben Spenders. Die Anzahl der Pankreas- und Pankreas-Nieren-Transplantationen hat sich in den letzten Jahren kaum geändert und liegt bei etwa 160 pro Jahr (25).

Alternativ zur Transplantation der Pankreas können aus ihm gewonnene Inselzellen genutzt werden, um erkrankte Bereiche der Bauchspeicheldrüse biologisch zu ersetzen und beim Typ 1-Diabetes mellitus eine Insulinunabhängigkeit zu erreichen. Dabei werden die insulinproduzierenden Zellen aus dem Spenderpankreas isoliert, aufbereitet und über einen Katheter in die Pfortader der Leber infundiert. Seit dem Jahr 2002 sind die Pankreas-Insel-Transplantationen rückläufig (s. Abb. 2) (1), auch 2009 mit 2 und 2010 mit 3 Transplantationen hat sich der Trend nicht wieder verändert. (26). Durch die Neuregelungen im Gewebe- und Arzneimittelgesetz sind die DSO und Eurotransplant seit 2011 nicht mehr in der Lage, die Anzahl der Pankreas-Insel-Transplantationen in Deutschland auszuweisen. Zu einer entsprechenden Stellungnahme für die Jahre 2011 und 2012 waren die Zentren nicht bereit.

Abb. 2: Pankreas-Insel-Transplantationen in Deutschland

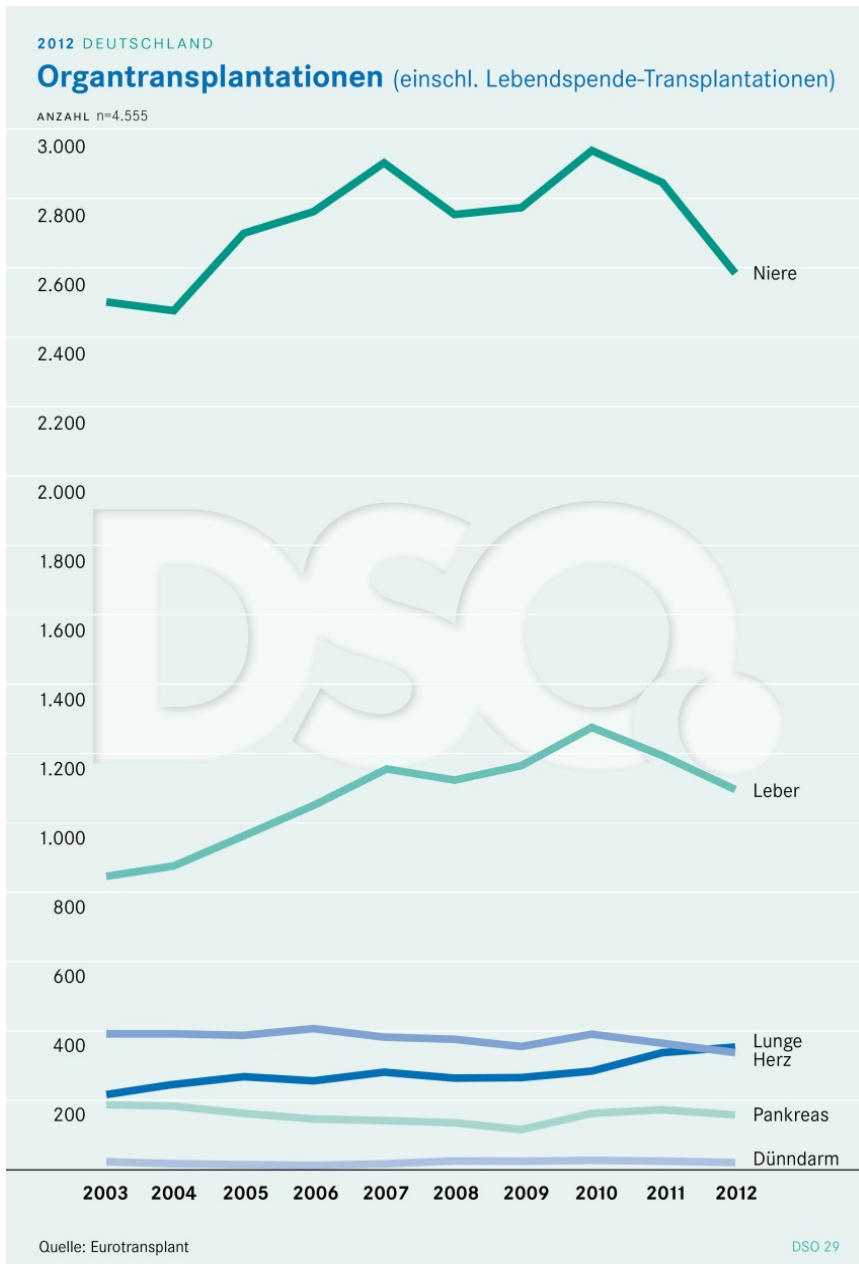


In den letzten zehn Jahren hat die Zahl der Lebertransplantationen stetig zugenommen und hatte im Jahr 2010 mit 1.283 Transplantationen ihr Maximum. Seit 2011 ist die Zahl jedoch wieder rückläufig, 2011 um 6,5% und 2012 sogar um 8,5% zum Vorjahr. Es besteht weiterhin eine große Differenz zwischen der Anzahl der zur Transplantation angemeldeten Patienten und der Häufigkeit der durchgeführten Transplantationen. Neu angemeldet wurden im Jahr 2012 1.689 Patienten, im Vorjahr sogar 1.792. Der Anteil der Transplantationen von Lebersegmenten nach Lebendspende hat in den letzten Jahren zugenommen und betrug im Jahr 2012 7,1% (1).

Die Zahl der Herztransplantationen lag in den letzten 10 Jahren relativ konstant bei etwa 400 pro Jahr. Im Jahr 2012 wurden mit 346 durchgeführten Transplantationen erstmals deutlich weniger (ca. 13%) Herzen transplantiert als in den Vorjahren (s. Abb. 1c) (1).

In den letzten 10 Jahren hat die Anzahl der in Deutschland durchgeführten Lungentransplantationen, trotz Rückgang der Organspendezahlen in den letzten zwei Jahren um über 19%, stetig zugenommen. 2012 wurden mit 359 Lungentransplantationen erstmals mehr Lungen als Herzen transplantiert (1).

Abb. 1c: Organtransplantationen (einschl. Lebendspende-Transplantationen) in Deutschland



## 2.3. Logistik der Organtransplantation

### 2.3.1. Organspende

Potenzielle Organspender werden von den Kliniken bei der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) gemeldet. Der Meldezeitpunkt kann vor, während oder nach Abschluss der Hirntoddiagnostik sein. Viele Kliniken nutzen die kompetente Hilfe der DSO-Koordinatoren bei den Angehörigengesprächen oder nehmen unabhängige neurologische Konsiliardienste in Anspruch.

Zunächst werden die rechtlichen Voraussetzungen abgeklärt: dazu gehören das Vorliegen einer Einverständniserklärung zur Organspende, entweder durch den Verstorbenen selbst zu Lebzeiten gegeben in Form eines Organspendeausweises oder einer Patientenverfügung; oder aber durch die nächsten Angehörigen, die nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen oder nach eigenen Wertvorstellungen entscheiden. Bei nicht natürlichem Tod erfolgt die Freigabe zur Organentnahme durch den Staatsanwalt.

Sind die juristischen Voraussetzungen für eine Organentnahme erfüllt, müssen als Nächstes die medizinischen Kriterien für eine Organspende geprüft werden.

Zu den Kontraindikationen für eine Organspende zählen im Wesentlichen nicht kurativ behandelte oder metastasierende Karzinome, systemische Infektionen mit z.B. MRSA/VRSA die nicht therapierbar sind, HIV-Infektion oder Infektionen bzw. Infektionsrisiken durch Prionen (z.B. Creutzfeld-Jacob-Krankheit, neue Variante der CJD). Durch den DSO-Koordinator wird eine Reihe von organspezifischen Untersuchungen durchgeführt oder veranlasst. Ziel ist es, jedes Organ oder Organsystem so gut wie möglich zu charakterisieren, Infektionen auszuschließen, zu prüfen, ob die Organe auf Grund ihrer Funktion transplantabel sind und wenn möglich durch gezielte anamnestische Fragen an die Angehörigen bzw. die behandelnden Ärzte einen möglichst hohen Empfängerschutz zu gewährleisten.

Zu den Standarduntersuchungen gehören:

- Blutgruppenbestimmung (serologisch und mit Bedside Test)
- Virologisches Screening (Anti-HIV1/2, HIV-p24 Antigen, Anti-HCV, Anti-HBc, HBsAg, Anti-CMV, Anti-EBV, Anti-Treponema pallidum, Anti-Toxoplasmose)
- Blutbild, Klinische Chemie, Gerinnungsparameter, Leberwerte, Urinstatus, Blutzucker, HbA1c, Proteine, CRP, arterielle Blutgasanalyse
- Sonografie des Abdomens, Röntgenbild vom Thorax

Weiterführende Untersuchungen in Abhängigkeit vom Alter und den Vorerkrankungen des Organspenders sind:

- Zusätzliche Blutuntersuchungen (z.B. Virus-PCR)
- Erweitertes hämodynamisches Monitoring (PICO)
- EKG, Echokardiografie, Koronarangiografie
- Bronchoskopie
- Computertomografie
- Schnellschnittuntersuchung

Hat der zuständige DSO-Koordinator alle nötigen Informationen und Daten erhoben, wird der Organspender über ein spezielles Computerprogramm (ISYS/ENIS) bei Eurotransplant (ET) in Leiden angemeldet. ET ist für die Allokation der Organe zuständig. Der gesamte Allokations-Prozess, vom Führen der Wartelisten, Anbieten der Organe in den zuständigen Transplantationszentren und dem Akzeptieren der Organe durch die Transplantationsmediziner unterliegt festen Regeln. Wurden alle Organe durch ET vermittelt, kümmert sich der DSO-Koordinator um die Organisation des gesamten OP-Prozederes. Dazu gehört die OP-Koordinierung und die gesamte Transportlogistik für die Entnahmechirurgen, Perfusionslösungen, Verpackungsmaterialien und der Transplantate bis hin zum Empfängerzentrum.

Sollte auch eine Zustimmung zur Gewebespende (Augenhornhaut, muskuloskelettales Gewebe, kardiovaskuläre Gewebe, Haut) vorliegen, informiert das Spenderkrankenhaus die kooperierende Gewebebank. Nach deren Aufforderung werden die medizinischen Daten des Organspenders auf der Grundlage von § 7 TPG durch den Koordinator übermittelt.

Während der gesamten Vorbereitungszeit ist es von größter Bedeutung, dass der Organspender optimal intensivmedizinisch betreut wird. Auf Elektrolytveränderungen, Volumenmangelzustände und Kreislaufveränderungen, die spezifisch für den Zustand des Hirntodes sind, muss sofort reagiert werden, da es sonst zu Organschädigungen bis hin zum Herz-Kreislauf-Versagen kommen kann.

### **2.3.2. Organperfusion und -explantation**

Die Multiorganentnahme sollte wie jeder andere große allgemeinchirurgische Eingriff unter kompetenter anästhesiologischer Betreuung stattfinden. Auf die für einen



Zweihöhleneingriff typischen Komplikationen muss der Anästhesist sofort adäquat reagieren. Das chirurgische Team besteht aus erfahrenen Kollegen, die meistens aus den regionalen Transplantationszentren kommen und die spezifischen Operationstechniken in der Transplantationsmedizin beherrschen. Dieses gemeinsame Fachwissen ist erforderlich, um die zu transplantierenden Organe während der Entnahme so wenig wie möglich zu schädigen und dem transplantierenden Chirurgen optimale anatomische Bedingungen zu schaffen.

Nach den zu entnehmenden Organen entscheidet sich, ob der Thorax mit eröffnet werden muss oder nicht. Bei der Laparotomie verläuft der Schnitt vom Sternum bis zum Schambein. Um mögliche Tumore frühzeitig zu erkennen und bei suspekten Befunden einen Schnellschnitt zu initiieren, wird zuerst eine Inspektion des Abdomens durchgeführt. Anschließend erfolgen die Präparation der Organe, eine obligate Cholezystektomie sowie die Darstellung der für die Organperfusion notwendigen Gefäße.

In den meisten Zentren werden die Organe ausschließlich arteriell perfundiert, das heißt, distal des Abganges der Nierenarterien wird ein Spülkatheter in die Aorta eingebracht und gesichert, über den dann 10.000 ml einer gekühlten (4°C) Perfusionslösung mittels Druckperfusion infundiert werden. Wenige Zentren führen zusätzlich zur arteriellen eine venöse Organperfusion, mit 5.000 ml derselben gekühlten Perfusionslösung, über die Pfortader oder die V. mesenterica sup. durch. Ein Eröffnen der Vena cava als Abfluss für die Perfusionslösung ist erforderlich. Sollen gleichzeitig auch thorakale Organe entnommen werden, wird das Herz über die kanülierte Aorta ascendens und die Lunge über eine in den Truncus pulmonalis eingebrachte Kanüle perfundiert. Für die Konservierung der Lunge werden heute nahezu ausschließlich niedrig dosierte Kaliumlösungen (z. B. Perfadex<sup>®</sup> oder Celsior<sup>®</sup>) verwendet (27). Für die Perfusion des Herzens verwenden die meisten Transplantationszentren Bretschneider-Kardioplegielösung (Custodiol<sup>®</sup>). Ähnliche Konservierungslösungen sind das in anderen europäischen Ländern verwendete Celsior<sup>®</sup> sowie die zumeist in den USA verwendete UWS- (University of Wisconsin-) Lösung (28). Die abdominalen Organe werden mit Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (Custodiol<sup>®</sup> HTK) perfundiert. Gleichzeitig wird mit einer eisgekühlten physiologischen Kochsalzlösung eine Oberflächenkühlung der Organe erzielt. Zusammen mit der Organperfusion, die mit einer 4°C kalten Perfusionslösung durchgeführt wird, ist der Vorgang nach ca. 10 Minuten abgeschlossen.

Die Perfusionslösungen werden in temperaturüberwachten Kühlschränken bei 4°C gelagert und in Crushed Ice befüllten OTS transportiert. Um eine vorzeitige Erwärmung der Lösungen zu verhindern, werden die Spülsysteme erst kurz vor Beginn der Organperfusion befüllt. Ab diesem Zeitpunkt findet keine Temperaturmessung der verwendeten Lösungen mehr statt.

Nach Perfusionsende werden die Organe schnellstmöglich entnommen. Aufgrund notwendiger kurzer Ischämiezeiten erfolgt zuerst die Explantation der thorakalen Organe.

### **2.3.3. Organverpackung und -transport**

Nach abgeschlossener Explantation der jeweiligen Organe werden diese auf einem sterilen OP-Tisch präpariert, um eine anatomisch/morphologische Begutachtung durchzuführen. Je nach Organ dauert dieser Vorgang zwischen 1 und 20 Minuten, diese Zeitangabe wurde empirisch ermittelt und ist in hohem Maße von den Explantationschirurgen abhängig. Nach Akzeptanz der Organe werden diese für den Transport verpackt.

Die Verfahrensweise vor Beginn der vorliegenden Arbeit folgte im Wesentlichen den Richtlinien des Eurotransplant Manuals, Version Oktober 2003 (29), wobei unter Chapter 9 keine Angaben zu Temperatur und Menge der zu verwendenden Perfusionslösung gemacht wurden.

Auch in der Richtlinie zur medizinischen Beurteilung von Organspendern und zur Konservierung von Spenderorganen gemäß § 16 TPG der Bundesärztekammer (30) finden sich hierzu keine konkreten Hinweise.

Die Verpackung der abdominalen Organe erfolgte in den PE-Tüten-Sets der Firma Raguse®. In der 1. Tüte wurde das Organ mit einer ausreichenden Menge der Perfusionslösung - HTK Custodiol® - verpackt. Die sorgfältig verknotete PE-Tüte wurde in eine 2., mit gekühlter steriler physiologischer Kochsalzlösung und eine 3. luftleere Tüte verbracht. Die dabei verwendeten Mengen an Perfusions- und Kochsalzlösung lagen im Ermessen der beteiligten Personen.

Die so verpackten abdominalen Organe wurden dann in den Crushed Ice befüllten OTS der Firma Schaumaplast® (Reilingen, Deutschland), die in dieser Form seit ca. 25 Jahren im Eurotransplantraum Verwendung fanden, zur Empfängerklinik transportiert.

Hierbei wurden zwei unterschiedliche Styroporboxen verwendet:

- OTS-N(Niere): 35x39x22cm (H-B-T), Innenvolumen 11,5 Liter, Materialdichte 20 g/l,
- OTS-L(Leber): 26x48x37cm (H-B-T), Innenvolumen 25 Liter, Materialdichte 20 g/l,

Die Menge des Crushed Ice wurde von den beteiligten Personen so gewählt, dass die Organe ausreichend bedeckt waren. Es gab keine Richtlinie über die zu verwendende Eismenge oder Markierungen in den Boxen, bis zu denen das Eis einzufüllen war. Eine Versiegelung der OTS wurde nicht durchgeführt, lediglich eine Verklebung des Deckels, um ein unsachgemäßes Öffnen während des Transports zu verhindern. Für den Transport zur Empfängerklinik stehen verschiedene Transportmittel zur Verfügung. Nach den Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG (30) ist als Transportmittel dasjenige zu wählen, das unter Wahrung der Sicherheitsaspekte einen zeit- und kostengerechten Transport in das von der Vermittlungsstelle bezeichnete Transplantationszentrum ermöglicht. In jedem Fall muss auch während des Transports eine ausreichende Kühlung gewährleistet bleiben.

Je nach Organ und Entfernung kommen PKW, Bahn, Linien- und Charterflugzeuge als Transportmittel zum Einsatz.

Grundsätzlich gilt: je kürzer die kalte Ischämiezeit, desto besser für die Funktion des Transplantats. In der Praxis werden von der Koordinierungsstelle, in Absprache mit den jeweiligen Transplantationszentren und mit Bezug auf Kosten-Nutzen-Aspekte, Transportlogistiken erstellt. Sogenannte Standards in Bezug auf den Organtransport gibt es folglich nicht.

Aus empirischen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass OTS für Nieren bis 24 Stunden ausreichende Kühlfunktion bieten müssen.

Da es noch keine validierten Voruntersuchungen zum Temperaturverhalten von menschlichen Organen in Organ-Transport-Systemen gab, sollte mit dieser Arbeit eine möglichst praxisnahe Überprüfung der seit ca. 25 Jahren im Eurotransplantgebiet benutzten OTS erfolgen. Die Verpackung und der Transport von menschlichen Organen basierten bisher auf langjährige Erfahrungen und hatten somit nur empirische Grundlagen. Über Transportschäden an den Organen gibt es nur wenige Fallberichte, die jedoch im Einzelnen auf gravierende Fehler bei der Verpackung zurückzuführen waren. Validierte Daten gab es nicht. Im Zeitalter der zunehmenden Einfüh-

nung von Qualitätssicherungssystemen war dieser unklare Zustand nicht mehr akzeptabel und erforderte eine wissenschaftliche Untersuchung der Logistik.

## 2.4. Rolle der Temperatur bei der Organkonservierung

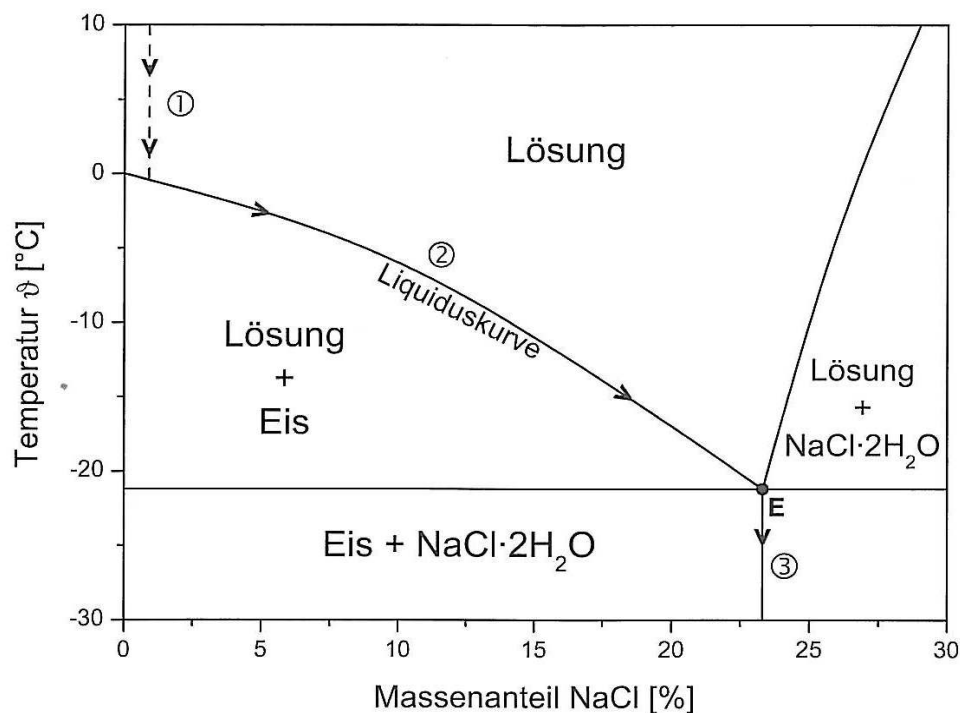
### 2.4.1. Physikalische Grundlagen

Die Temperatur ist eine grundlegende Größe der Thermodynamik und beschreibt den thermischen Zustand von Körpern. Es gibt zwei Fixpunkte bei normalem Umgebungsdruck,  $0^{\circ}\text{C}$  - die Temperatur von schmelzendem Eis - und  $100^{\circ}\text{C}$  - die Temperatur von siedendem Wasser.

Wird einem festen Körper Wärme zugeführt, so geht er bei der Schmelztemperatur vom festen in den flüssigen Aggregatzustand über. Durch Wärmeabgabe geht er bei der gleichen Temperatur, der Erstarrungstemperatur, in den festen Aggregatzustand über. Während des Schmelzens und des Erstarrens ändert sich die Temperatur nicht. Es ändert sich aber die Struktur des betreffenden Stoffes und damit seine innere Energie (31).

Laut Phasenzustandsdiagramm nach Weast (32) geht physiologische Kochsalzlösung bei einer Temperatur von  $-0,52^{\circ}\text{C}$  vom flüssigen in den kristallinen Zustand über.

Abb. 3: Phasenzustandsdiagramm für  $\text{NaCl}\text{-H}_2\text{O}$  (Daten aus Weast)



## 2.4.2. Temperatureinfluss auf die Organkonservierung

Die Frage, ob die optimale Transport- und Konservierungstemperatur menschlicher Organe bei den zumeist postulierten 4°C liegt, wurde bisher noch nicht systematisch untersucht.

Untersuchungen über die optimale Transport- und Lagerungstemperatur von Organen wurden in den neunziger Jahren von Marshall (33) und Okouchi (34) im Tierversuch an Rattenlebern durchgeführt. Die Autoren postulierten, dass die optimale Temperatur bei 4°C liegt.

Historisch beschreibt Salahudeen (35), dass 1953 erstmals in der damaligen UdSSR von Lapchinsky Gliedmaßen und Nieren von Hunden erfolgreich transplantiert wurden, die zuvor bei 4°C konserviert wurden.

Im Jahr 2013 erschien eine neue Studie zum Thema Temperatur und Organkonservierung. In dieser Arbeit verglich Charrueau (36) die Lagerung von Rattenlebern bei -0,5°C, +1,0°C, und +4,0°C für 24 Stunden in University of Wisconsin Lösung und schlussfolgerte, dass 1°C die günstigste Temperatur zur Konservierung darstellt.

In diversen Veröffentlichungen, die sich mit dem Thema Zellschädigung durch Hypothermie beschäftigten, wurden die Untersuchungen auch bei 4°C, sowohl an menschlichen als auch an tierischen Zellen, durchgeführt (33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42).

Salahudeen hat in seiner Arbeit - Mechanism and Prevention of Cold Storage-Induced Human Renal Tubular Cell Injury (39) - menschliche tubuläre Zellen bei 4 °C für 24, 48 und 72 Stunden in University of Wisconsin Lösung kalt gelagert und anschließend untersucht. Je länger die Zellen konserviert wurden, desto deutlicher war beispielsweise der Anstieg freier Radikale. Daher unterstützt seine Arbeit auch die Forderung, antioxidatorische Substanzen den Konservierungslösungen zuzusetzen und die konservierten Organe nicht länger als 24 Stunden den Transportbedingungen auszusetzen.

Rauen et al. haben in einer Studie aus dem Jahr 2007 (43) keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf kälteinduzierte Zellschädigungen zwischen 0°C und 4°C festgestellt. Sowohl in der Lebensmittelindustrie als auch in der Transfusionsmedizin werden ebenfalls Lagerungs- und Transporttemperaturen von 4°C als optimale Temperatur zur Stoffwechselreduktion angestrebt.

Im Rahmen des Organtransportes muss gewährleistet werden, dass die Transplantate sich nicht vorzeitig wiedererwärmen oder durch zu niedrige Temperaturen gefrieren. Ein möglichst schnelles Herunterkühlen der Transplantate auf den optimalen Temperaturbereich ist die vordringliche Aufgabe nach der Explantation und Verpackung. Dieser Temperaturbereich sollte nach Erreichen dann bis zu 24 Stunden stabil gehalten werden.

### **3. Fragestellung**

Die Validierung der bestehenden Organ-Transport-Systeme, die Entwicklung neuer Systeme und die Erstellung einer verbindlichen Verpackungsordnung ist wesentlicher Bestandteil der Qualitätssicherung in der Organtransplantation. Durch die Novellierung des Transplantationsgesetzes hat der Transport von Organen unter Beachtung der Verfahrensanweisung der Koordinierungsstelle nach § 11 Absatz 1a Satz 2 Nummer 7, unter Berücksichtigung der Richtlinien der Bundesärztekammer (§16), zu erfolgen (2). In der vorliegenden Arbeit wurden die in Deutschland verwendeten Transportsysteme erstmals umfassend validiert und mit Alternativsystemen verglichen. Dabei bestanden folgende Fragestellungen:

1. Bei welchen Temperaturen werden abdominelle Organe in das seit ca. 25 Jahren Verwendung findende OTS verpackt und wie ist das Temperaturverhalten während des gesamten Transportes?
2. Garantieren die OTS ein schnelles Herunterkühlen der Transplantate sowie eine ausreichend lange Isolation gegenüber der Umgebungstemperatur?
3. Durch welche Faktoren ist der Temperaturverlauf zu beeinflussen?
4. Gibt es alternative Verpackungssysteme?

## **4. Material und Methode**

### **4.1. Material**

#### **4.1.1. Eismaschine und Crushed Ice**

Das für sämtliche Versuche benötigte Crushed Ice wurde mit einer Eismaschine der Firma Ziegra<sup>®</sup> (Isernhagen, Deutschland), Modell ZBE 70-35 hergestellt. Die Eis-temperatur wird vom Hersteller mit  $-0,5^{\circ}\text{C}$  angegeben.

#### **4.1.2. Verpackungssysteme (Styroporboxen, Flüssigkeiten, Tüten)**

##### **4.1.2.1. Organ-Transport-Systeme**

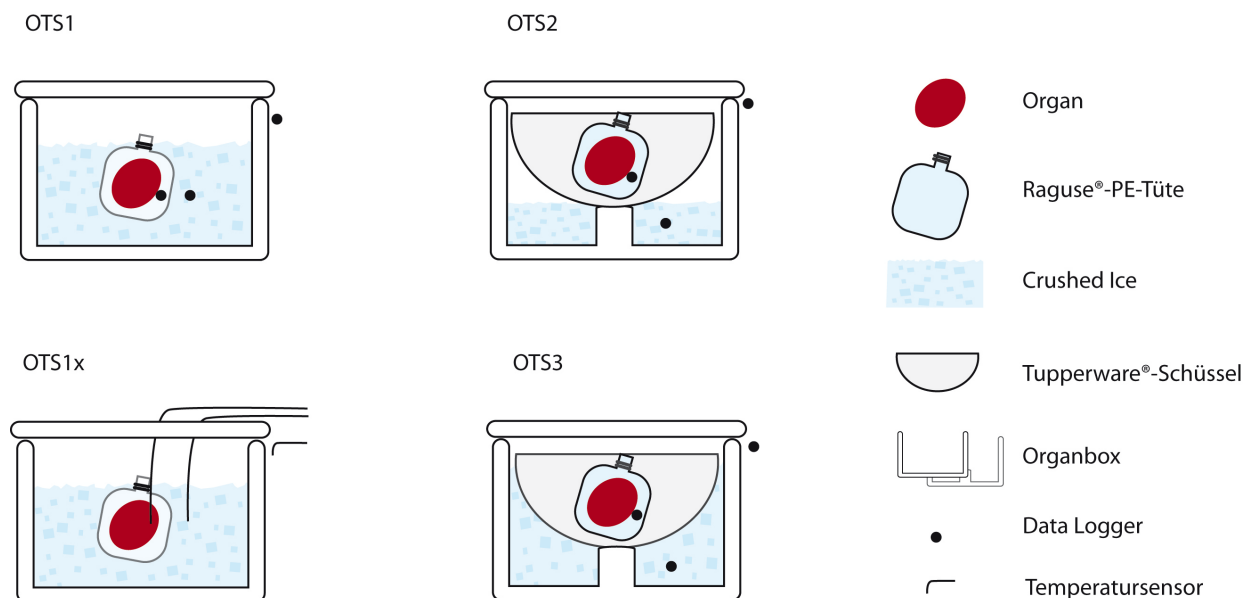
Es wurden die aktuell gebräuchlichen Organ-Transport-Systeme, die für Nieren (OTS1-N) und Lebern (OTS1-L) seit ca. 25 Jahren im ET-Raum Verwendung finden, alternativen OTS (OTS2 + OTS3) gegenübergestellt. Bei OTS2 und OTS3 wird durch eine zusätzliche Kunststoffschüssel ein direkter Kontakt der verpackten Organe zum Crushed Ice verhindert (s. Abb. 4). Alle getesteten Styroporboxen wurden bei der Firma Schaumaplast<sup>®</sup> (Reilingen, Deutschland) hergestellt.

- OTS1-L(Leber): 26x48x37cm (H-B-T), Innenvolumen 25 Liter, Materialdichte 20 g/l, Verpackung der Organe in 3 PE-Tüten der Fa. Raguse<sup>®</sup> (Ascheberg-Herbern, Deutschland), Befüllung der Kiste mit Crushed Ice (Temperatur  $-0,3^{\circ}\text{C}$ ), Organe komplett mit Eis bedeckt.
- OTS1-N(Niere): 35x39x22cm, Innenvolumen 11,5 Liter, Materialdichte 20 g/l, Verpackung der Organe in 3 PE-Tüten der Firma Raguse<sup>®</sup>, Befüllung der Kiste mit Crushed Ice (Temperatur  $-0,3^{\circ}\text{C}$ ), Organe komplett mit Eis bedeckt.
- OTS2(Leber + Niere): 40x38x39cm, Innenvolumen 17 Liter, Materialdichte 30g/l, Verpackung der Organe in 3 PE-Tüten der Firma Raguse<sup>®</sup>, zusätzlich eine Schüssel der Firma Tupperware<sup>®</sup> (Frankfurt am Main, Deutschland), um einen direkten Kontakt zum Eis zu verhindern, Befüllung der Kiste mit 6,5 Liter Crushed Ice (Temperatur  $-0,3^{\circ}\text{C}$ ), die Schüssel mit den Or-

ganen steht auf einem Stempel, der den direkten Kontakt der Schüssel zum Eis verhindert.

- OTS3(Leber + Niere): 40x38x39cm, Innenvolumen 17 Liter, Materialdichte 30g/l, Verpackung der Organe in 3 PE-Tüten der Firma Raguse<sup>®</sup>, zusätzlich eine Schüssel der Firma Tupperware<sup>®</sup>, um einen direkten Kontakt zum Eis zu verhindern, Befüllung der gesamten Kiste mit Crushed Ice (Temperatur -0,3°C)
- OTS1x(Niere): 35x39x22cm, Innenvolumen 11,5 Liter, Materialdichte 20 g/l, Verpackung der Organe in 3 PE-Tüten der Firma Raguse<sup>®</sup>, Befüllung der Kiste mit Crushed Ice (Temperatur -0,3°C), Organe komplett mit Eis bedeckt. Temperaturerfassung mit nach außen geleiteten Stichelektroden.

Abb. 4: Schematische Darstellung der untersuchten OTS



#### 4.1.2.2. PE-Tüten (Folienbeutel)

Die Verpackung der in den Versuchsreihen zur Anwendung gekommenen Schweineorgane erfolgte in den Original PE-Tüten der Firma Raguse<sup>®</sup> (Ascheberg-Herbern, Deutschland) in denen auch humane Transplantate verpackt werden.

Im 1. Beutel befand sich zusätzlich zum Organ 1 Liter und im 2. Beutel - um den Einfluss des Volumens zu untersuchen - 1 oder 2 Liter physiologische Kochsalzlösung. Abschließend wurden die Organe in einem 3. luftleeren Beutel verpackt. Die Verpa-



ckung der Schweinenieren erfolgte in den Original-Nieren-Sets der Firma Raguse<sup>®</sup>, mit 0,5 Litern physiologischer Kochsalzlösung im 1. Beutel, 0,5 oder 2 Litern im 2. Beutel und einem luftleeren 3. Beutel (s. Abb. 5)

Abb. 5: Schweineleber im 1. Raguse<sup>®</sup>-Beutel mit KSW<sup>®</sup> Data Logger



#### 4.1.2.3. Perfusions- und Transportlösung

Auf eine Perfusion der Schweineorgane wurde verzichtet. Aufgrund einer Untersuchung der Universität Potsdam (44) wurde physiologische Kochsalzlösung statt der sonst üblichen HTK-Bretschneider-Lösung zur Verpackung der Organe im 1. Beutel verwendet. Der WärmeKoeffizient beider Lösungen ist annähernd identisch.

- NaCl 0,9% = 4,2 +/-0,1J/gK<sup>2</sup>
- HTK = 4,1 +/-0,1J/gK<sup>2</sup>

Zur Verpackung der Organe im 1. und 2. PE-Beutel wurde gekühlte (4°C) isotone Kochsalzlösung der Firma Braun<sup>®</sup> (Melsungen, Deutschland) verwendet.

#### 4.1.3. Messsysteme

##### 4.1.3.1. Infrarotthermometer

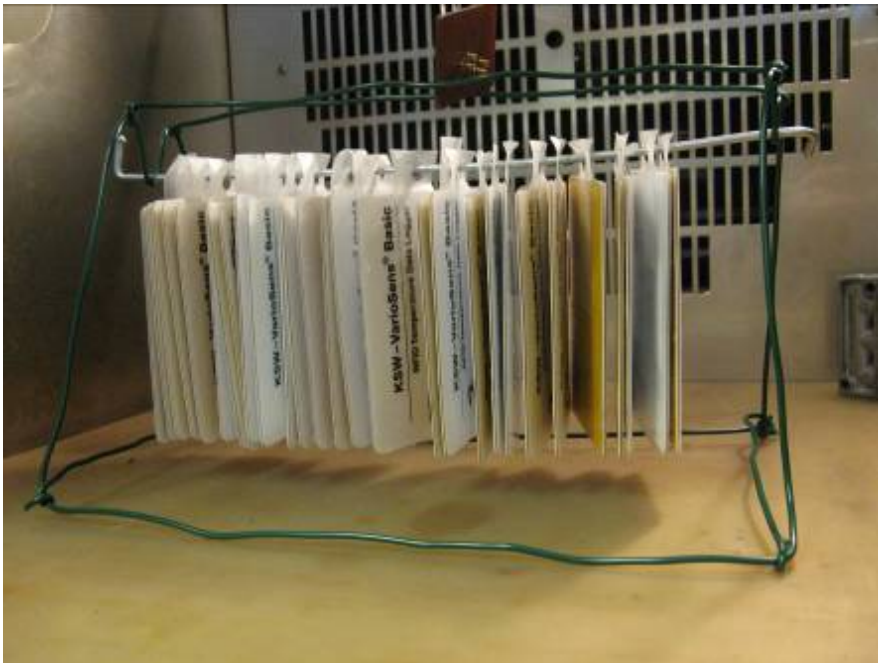
Für alle Oberflächen-Temperaturmessungen während der Explantation und nach Transport abdominalen Organe wurde ein Infrarotthermometer der Firma Fluke<sup>®</sup>

(Glottertal, Deutschland), Modell Foodpro plus verwendet. Der Messbereich des Gerätes lag zwischen  $-35^{\circ}\text{C}$  und  $+275^{\circ}\text{C}$ , bei einer Messgenauigkeit von  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ . Der Abstand zwischen Thermometer und Organoberfläche betrug 20 cm.

#### 4.1.3.2. Temperatur Data Logger

Die Temperaturen im Versuchsaufbau (Abb. 4,5) von OTS1, OTS2 und OTS3 wurden mit RFID Temperatur Data Loggern der Firma KSW<sup>®</sup> (Dresden, Deutschland), die für die Temperaturüberwachung beim Lebensmitteltransport konzipiert wurden, alle 3 Minuten erfasst und aufgezeichnet. Das Messprinzip war die einfache Wärmeleitung. Der Messbereich lag zwischen  $-15^{\circ}\text{C}$  und  $+50^{\circ}\text{C}$ . Da die durch den Hersteller angegebene Messgenauigkeit  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  betrug, wurde bei allen verwendeten Data-Loggern durch eine Referenzmessung in einem kalibrierten Klimaschrank der TU Berlin die tatsächliche Abweichung ermittelt (Abb. 6) und bei der Auswertung der Messergebnisse berücksichtigt.

Abb. 6: Referenzmessung der KSW<sup>®</sup> Data Logger im Klimaschrank der TU-Berlin

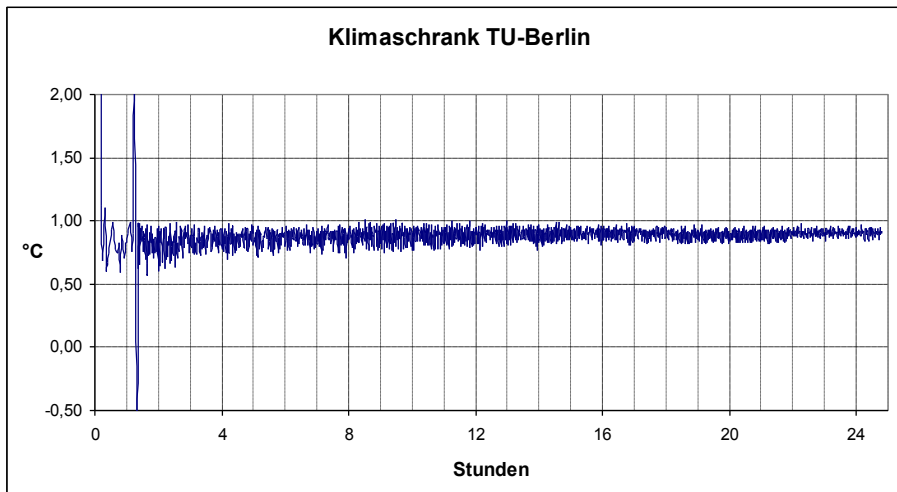


Die so ermittelten Temperaturabweichungen der KSW<sup>®</sup> Data Logger zur Referenztemperatur (Abb. 7) im Klimaschrank waren:

$$\Delta T = -0,1 \text{ bis } +1,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

Bei der Auswertung der Data Logger wurde das jeweilige  $\Delta T$  mit berücksichtigt, so dass die Messergebnisse ohne Einbeziehung der Messungenauigkeit zu beurteilen sind.

Abb. 7: Temperaturerfassung im Klimaschrank



#### 4.1.3.3. Stichelektroden zur Erfassung der Parenchymtemperatur

Die Temperaturerfassung im Versuchsaufbau (Abb. 4) des OTS1x wurden mit einem testo<sup>®</sup> (Lenzkirch, Deutschland) 454 Messgerät und Messfühlern durchgeführt, die Messgenauigkeit nach Kalibrierzertifikat betrug dabei  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.1.4. Testorgane

Um möglichst praxisnahe Ergebnisse zu erzielen, wurden in der vorliegenden Arbeit die Messreihen mit Schweineorganen durchgeführt. Die Organe wurden von gesunden Tieren 24 Stunden nach der Schlachtung in einem Fleischereifachgeschäft (Schlag & Sohn, Berlin, Deutschland) erworben. Die Organe wurden nicht perfundiert, sondern durch ein Wasserbad auf durchschnittlich  $15^{\circ}\text{C}$  ( $5,4\text{-}22,4^{\circ}\text{C}$ ) erwärmt.

Außerdem wurden die Messungen sowohl an OTS durchgeführt, die über 24 Stunden im Labor unbeweglich standen, als auch an OTS, die mehrmals täglich für ca. 1 Stunde mit dem Auto transportiert wurden, was jedoch keinen Unterschied auf den

Temperaturverlauf am Testorgan verursachte. Da sich die Durchführung der Testreihen über mehrere Monate erstreckte, gehen in die Auswertung auch unterschiedliche Außentemperaturen mit ein.

## **4.2. Methode**

### **4.2.1. Temperaturmessung perfundierter und explantierter abdomineller Organe**

Um eine vergleichbare Ausgangstemperatur für die Versuche zu haben, wurden bei 30 Multiorganentnahmen in Kliniken der Region Berlin-Brandenburg Oberflächen-temperatur-Messungen an Lebern und Nieren durchgeführt. Dabei wurden die Temperaturen an der Leber unmittelbar vor Beginn der Perfusion, 1 Minute nach Perfusionsstart, unmittelbar nach der Entnahme und vor Verpackung in die PE-Beutel gemessen. An den Nieren wurde die Oberflächentemperatur erst unmittelbar vor Verpackung in die Beutel ermittelt.

Außerdem wurden Oberflächentemperaturen von abdominalen Organen, die in der Charité, Campus Virchow-Klinikum, transplantiert wurden, unmittelbar nach dem Transport und Öffnen der Verpackung erfasst.

Die Oberflächentemperatur-Messungen wurden alle mit dem Fluke<sup>®</sup> Infrarotthermometer aus ca. 20 cm Entfernung durchgeführt.

### **4.2.2. Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1**

Hierbei wurden sowohl die seit ca. 25 Jahren in Deutschland gebräuchlichen Leber- als auch Nierenkisten untersucht.

Das OTS1 wurde mit 3 Data-Loggern (siehe Abb. 4 und 5) versehen:

1. am Deckel der Box (Außentemperatur)
2. im Crushed Ice
3. am Organ (im 1. PE-Beutel)

Dabei wurden die Temperaturen über 24 Stunden alle 3 Minuten gemessen und gespeichert.

Die Verpackung der Schweinelebern erfolgte in den Original Leber-Sets der Firma Raguse®. Im 1. Beutel befand sich 1 Liter und im 2. Beutel - um den Einfluss des Volumens zu untersuchen - 1 oder 2 Liter physiologische Kochsalzlösung. Abschließend wurden die Organe in einem 3. luftleeren Beutel verpackt. Die weitere Verpackung erfolgte dann in der Leberbox, aufgefüllt mit Crushed Ice, so dass die verpackten Organe komplett mit Eis umgeben waren.

Die Verpackung der Schweinenieren erfolgte in den Original Nieren-Sets der Firma Raguse®, mit 0,5 Litern physiologischer Kochsalzlösung im 1. Beutel, 0,5 oder 2 Litern im 2. Beutel und einem luftleeren 3. Beutel. Die weitere Verpackung erfolgte dann in den Nierenboxen, aufgefüllt mit Crushed Ice, so dass die verpackten Organe komplett mit Eis bedeckt waren (s. Abb. 8).

Um einen möglichst realistischen Versuchsaufbau zu gewährleisten, wurden erstens Messungen im Labor durchgeführt, d. h. die OTS wurden über den gesamten Zeitraum nicht bewegt, und zweitens wurden Messungen an OTS durchgeführt, die zweimal täglich für ca. 1 Stunde mit dem Auto transportiert wurden.

Abb. 8: OTS1 mit verpackter Schweineniere



#### **4.2.3. Temperaturmessung im Organ-Transport-System 2**

In einer Studie von Horch et. al. (45) aus dem Jahr 2001 wurde gezeigt, dass die Organtemperatur in den seit 25 Jahren im ET-Raum Verwendung findenden Transport-

systemen bis auf  $-2^{\circ}\text{C}$  abfällt und postuliert, dass die Entwicklung neuer Organ-Transport-Systeme zwingend erforderlich ist. Die Ergebnisse der Studie waren Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Organ-Transport-Systeme. Das so entstandene OTS2 wurde als Prototyp bei Schaumaplast<sup>®</sup> hergestellt und diente als Grundlage für alternative Transportsysteme.

Das OTS2 konnte aufgrund seiner Abmessungen, (H x B x T) 40 x 38 x 39 cm sowohl für den Transport von Lebern als auch Nieren verwendet werden. Mit einem Innenvolumen von 17 Litern und einer Materialdichte von 30g/l befand sich am Boden der Box ein Stempel, auf dem eine Schüssel der Firma Tupperware<sup>®</sup> platziert wurde. Die Verpackung der Schweinelebern erfolgte in den Original Leber-Sets der Firma Raguse<sup>®</sup>. Im 1. Beutel befand sich 1 Liter und im 2. Beutel 2 Liter physiologische Kochsalzlösung. Abschließend wurden die Organe in einem 3. luftleeren Beutel verpackt. Die Verpackung der Schweinenieren erfolgte in den original Nieren-Sets der Firma Raguse<sup>®</sup>, mit 0,5 Litern physiologischer Kochsalzlösung im 1. Beutel und 0,5 Litern im 2. Beutel und einem luftleeren 3. Beutel.

Zum Schutz vor einem direkten Kontakt zum Eis wurden dann die verpackten Organe in die Schüssel gegeben. Die Box wurde mit 6,5 Liter, genau bis zur Oberkante des Stempels, mit Crushed Ice (Temperatur  $-0,3^{\circ}\text{C}$ ) befüllt (s. Abb. 4). Bei dieser Art der Verpackung entstand sowohl zwischen Eis und Schüssel als auch zwischen Schüssel und Organ eine isolierende Luftschicht.

Auch das OTS2 wurde mit 3 Data-Loggern (siehe Abb. 4 und 5) versehen:

1. am Deckel der Box (Außentemperatur)
2. im Crushed Ice
3. am Organ (im 1. PE-Beutel)

Dabei wurden die Temperaturen über 24 Stunden alle 3 Minuten gemessen und gespeichert.

#### **4.2.4. Temperaturmessung im Organ-Transport-System 3**

Beim OTS3 kam dieselbe Box wie beim OTS2 zum Einsatz. Durch ein Befüllen der gesamten Box mit Crushed Ice entstand nur noch eine isolierende Luftschicht zwi-

schen Schüssel und verpackten Organen (s. Abb. 4). Auch durch diesen Versuchsaufbau wurde ein direkter Kontakt zwischen Eis und Organ verhindert, die Schüssel war jedoch komplett mit Eis umgeben.

Das OTS3 wurde mit 3 Data-Loggern (siehe Abb. 4 und 5) versehen:

1. am Deckel der Box (Außentemperatur)
2. im Crushed Ice
4. am Organ (im 1. PE-Beutel)

Die Temperaturen wurden über 24 Stunden alle 3 Minuten gemessen und gespeichert.

#### **4.2.5. Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1x**

In einer Versuchsreihe wurde überprüft, ob die mit den KSW<sup>®</sup> Data Loggern gemessenen Temperaturen der Beutelflüssigkeit im 1. PE-Beutel mit den Parenchymtemperaturen der Schweinenieren übereinstimmen.

Dazu wurde das OTS1 der Niere, statt mit den KSW<sup>®</sup> Data Loggern mit dem testo<sup>®</sup> 454 Messgerät und Messfühlern ausgestattet (s. Abb. 4). Die Verpackung der Organe erfolgte wie im OTS1 mit den original Raguse<sup>®</sup> Nieren-Sets, mit 0,5 Litern physiologischer Kochsalzlösung im 1. Beutel, 2 Litern im 2. Beutel und einem luftleeren 3. Beutel. Die Box wurde mit Crushed Ice befüllt, so dass die verpackten Organe komplett mit Eis bedeckt waren (s. Abb. 8).

Auch das OTS1x wurde mit 3 Temperatursonden (siehe Abb. 4) versehen:

1. am Deckel der Box (Außentemperatur)
2. im Crushed Ice
3. im Nierenparenchym (Stichtiefe ca. 2 cm)

Dabei wurden die Temperaturen über 24 Stunden alle 3 Minuten gemessen und aufgezeichnet.

#### **4.2.6. Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1 unter Berücksichtigung unterschiedlicher Volumina in den Verpackungsbeuteln**

Mit dieser Versuchsreihe sollte überprüft werden, ob unterschiedliche Volumina in den PE-Beuteln der Firma Raguse<sup>®</sup> einen Einfluss auf den Temperaturverlauf an den Organoberflächen der Schweineorgane hatten. Dies wurde sowohl in dem Organ-Transport-System 1 für die Niere als auch für die Leber untersucht.

##### **4.2.6.1. Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1 (Leber)**

Die Versuchsreihe wurde in den seit ca. 25 Jahren in Deutschland gebräuchlichen Lebertransportkisten durchgeführt. Das OTS1 wurde nur mit einem Data-Logger im 1. PE-Beutel (siehe Abb. 4 und 5) versehen.

Dabei wurden die Temperaturen über 12 Stunden alle 3 Minuten gemessen und gespeichert.

Die Verpackung der Schweinelebern erfolgte in den Original Leber-Sets der Firma Raguse<sup>®</sup>. Im 1. Beutel befand sich zusammen mit der Leber 1 Liter und im 2. Beutel - um den Einfluss des Volumens zu untersuchen - 1 oder 2 Liter physiologische Kochsalzlösung. Abschließend wurden die Organe in einem 3. luftleeren Beutel verpackt. Die weitere Verpackung erfolgte dann in der Leberbox, aufgefüllt mit Crushed Ice, so dass die verpackten Organe komplett mit Eis umgeben waren.

##### **4.2.6.2. Temperaturmessung im Organ-Transport-System 1 (Niere)**

Die Versuchsreihe wurde in den seit ca. 25 Jahren in Deutschland gebräuchlichen Nierentransportkisten durchgeführt. Das OTS1 wurde nur mit einem Data-Logger im 1. PE-Beutel (siehe Abb. 4 und 5) versehen.

Dabei wurden die Temperaturen über 24 Stunden alle 3 Minuten gemessen und gespeichert.

Die Verpackung der Schweinenieren erfolgte in den Original Nieren-Sets der Firma Raguse<sup>®</sup>, zusammen mit 0,5 Litern physiologischer Kochsalzlösung im 1. Beutel, 0,5 oder 2 Litern im 2. Beutel und einem luftleeren 3. Beutel. Die weitere Verpackung erfolgte dann in den Nierenboxen, aufgefüllt mit Crushed Ice, so dass die verpackten Organe komplett mit Eis bedeckt waren (s. Abb. 8).



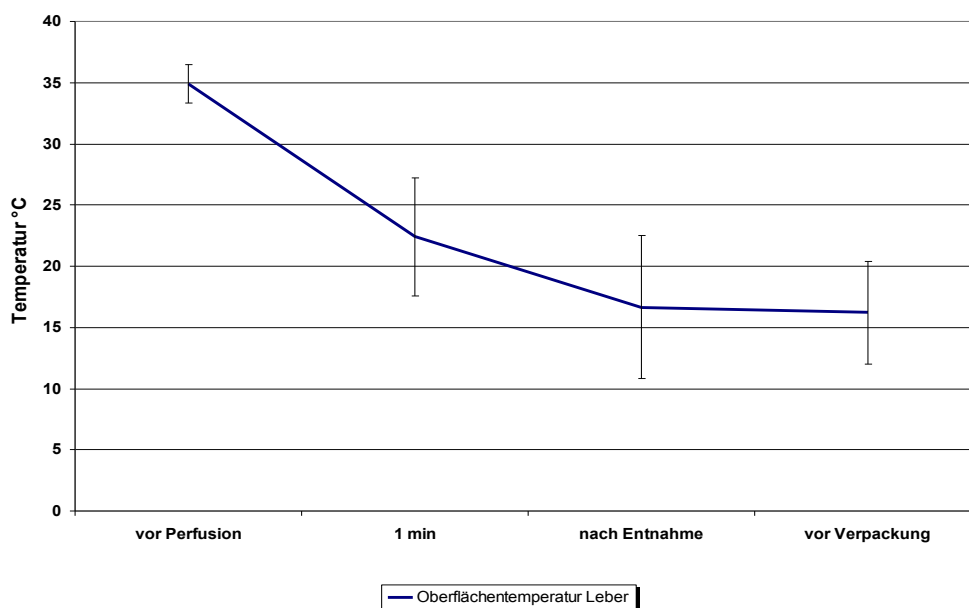
## 5. Ergebnisse

### 5.1. Temperaturmessung perfundierter und explantierter abdomineller Organe

#### 5.1.1. Primäre Organ- bzw. Eistemperatur bei der Verpackung

In der Region Berlin-Brandenburg wurden bei 30 Multiorganentnahmen die Oberflächentemperaturen an Leber und Nieren gemessen. Abbildung 9 zeigt, dass die Temperatur der Leber in situ vor Beginn der Perfusion im Mittel bei 34,9°C, nach 1 Minute arterieller und venöser Perfusion bei 22,4°C und unmittelbar nach Entnahme des Organs noch bei 16,7°C lag. Nach abschließender anatomischer Begutachtung und Präparation wurde die Oberflächentemperatur vor Verpackung in die PE-Beutel mit 16,2°C gemessen. Bei den Nieren war eine Temperaturermittlung während der Perfusion nicht möglich, die Oberflächentemperatur der Nieren vor Verpackung in die PE-Beutel betrug im Mittel 21,4°C ( $\pm 5,5^\circ\text{C}$ ). Der Zeitraum von Perfusionsende bis Entnahme der Organe betrug dabei im Mittel bis zur Leberentnahme 36 ( $\pm 10$ ) Minuten und bis zur 2. Nierenentnahme 46 ( $\pm 14$ ) Minuten.

Abb. 9: Oberflächentemperaturmessung während der Leberexplantation (n=30)



In Voruntersuchungen der DSO (Region Nordost) wurden an 27 Eismaschinen in Deutschland, die für den Organtransport Crushed Ice produzieren, die Eistemperaturen über 24 Stunden ermittelt. Dabei lag die durchschnittliche Eistemperatur bei  $-0,1^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ). Die bei der vorliegenden Studie im Eis der OTS ermittelte durchschnittliche Eistemperatur ( $n=107$ ) lag bei  $-0,3^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ), was den Herstellerangaben der Firma Ziegra<sup>®</sup> entspricht.

### 5.1.2. Organtemperatur nach erfolgtem Transport

Bei 68 abdominalen Organen, die in der Charité, Campus Virchow-Klinikum, transplantiert wurden, ist unmittelbar nach dem Transport und Öffnen der Verpackung die Oberflächentemperatur gemessen worden. Die Organe wurden aus dem gesamten ET-Raum nach Berlin transportiert und wie in Kapitel 4.1.2.1 beschrieben im OTS1 verpackt. Tabelle 1 zeigt, dass die Temperaturen im Mittel zwischen  $2,9$  und  $4,9^{\circ}\text{C}$  lagen und der Gefrierpunkt in keinem Fall unterschritten wurde.

Tabelle 1: Oberflächentemperatur abdominaler Organe nach OTS1-Transport

Organ	n	T in °C	MW in °C	SD in °C
Leber	45	0,4 – 5,9	2,9	1,3
Niere	15	0,4 – 5,9	3,5	2,9
Pankreas	6	0,7 – 6,6	3,3	2,3
Dünndarm	2	4,4 – 5,4	4,9	0,7

## 5.2. Temperaturverlauf in den unterschiedlichen Organ-Transport-Systemen

### 5.2.1. Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS1

Abbildung 10 zeigt den Temperaturverlauf von Schweinelebern ( $n=22$ ) im OTS1-L über einen Zeitraum von 24 Stunden. An den Standardabweichungen lässt sich er-

kennen, dass nach ca. 8 Stunden vereinzelt Temperaturen von minimal  $-0,3^{\circ}\text{C}$  gemessen wurden. Im Mittel lagen die Temperaturen jedoch über dem Gefrierpunkt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bereits nach ca. 30 Minuten eine durchschnittliche Organtemperatur von  $6^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 3,2^{\circ}\text{C}$ ) erreicht wurde, nach ca. 5 Stunden stellte sich die Temperatur im 1.PE-Beutel im Bereich  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $1^{\circ}\text{C}$  ein. Die relativ hohe Standardabweichung lässt sich durch die unterschiedlichen Ausgangstemperaturen der Organe vor dem Verpacken erklären. In Anlehnung an die gemessenen Temperaturen bei Multiorganentnahmen in der Region Berlin-Brandenburg wurden die Temperaturen der Schweineorgane vor Verpackung in das OTS im Versuchsaufbau zwischen  $12,5^{\circ}\text{C}$  und  $22,4^{\circ}\text{C}$  gewählt. Weiterhin zeigte sich, dass das Transportsystem über 24 Stunden die Temperaturen konstant halten konnte, es also nicht vorzeitig zu einer Erwärmung der Organe kam. Hierbei hatte die gemessene Umgebungstemperatur keinen Einfluss auf den Temperaturverlauf an den Organen.

Abb. 10: Temperaturverlauf im OTS1-L (n=22)

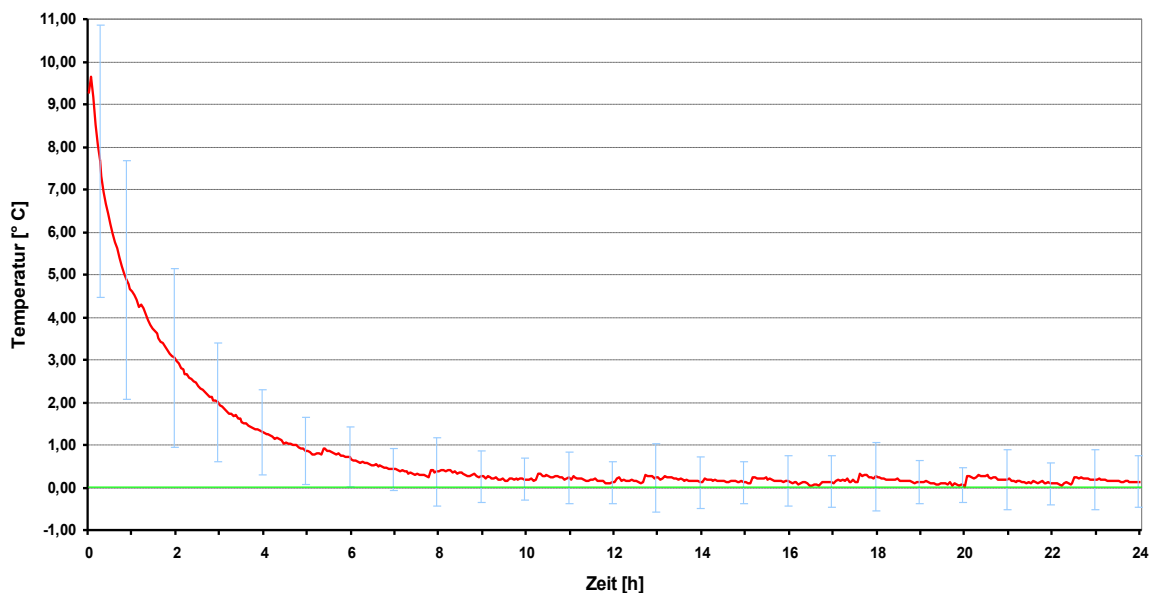
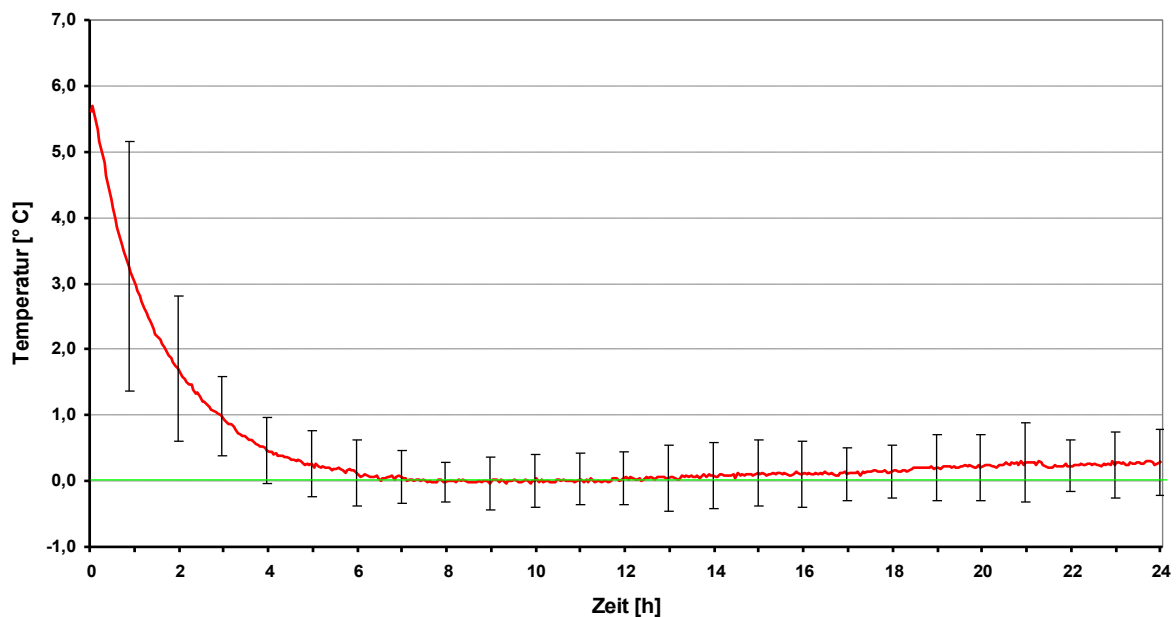


Abbildung 11 zeigt den Temperaturverlauf von Schweinenieren (n=34) im OTS1-N über einen Zeitraum von 24 Stunden. An den Standardabweichungen lässt sich erkennen, dass auch hier nach ca. 5 Stunden vereinzelt Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts (minimal  $-0,3^{\circ}\text{C}$ ) erreicht wurden. Im Mittel lagen die Temperaturen jedoch über dem Gefrierpunkt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch bei den Schweinenieren nach ca. 30 Minuten eine durchschnittliche Organtemperatur von

6°C ( $\pm 3,3^\circ\text{C}$ ) erreicht wurde und sich die Temperatur im 1.PE-Beutel nach ca. 5 Stunden im Bereich 0°C bis 1°C einstellte. Die Organe wurden mit unterschiedlichen Ausgangstemperaturen verpackt (5,4°C bis 22,0°C). Wie auch beim OTS1 der Leber zeigte sich, dass das Transportsystem - unabhängig von der Außentemperatur - die Organtemperatur über 24 Stunden konstant halten konnte, es also nicht vorzeitig zu einer Erwärmung der Organe kam.

Abb. 11: Temperaturverlauf im OTS1-N (n=34)



### 5.2.2. Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS2

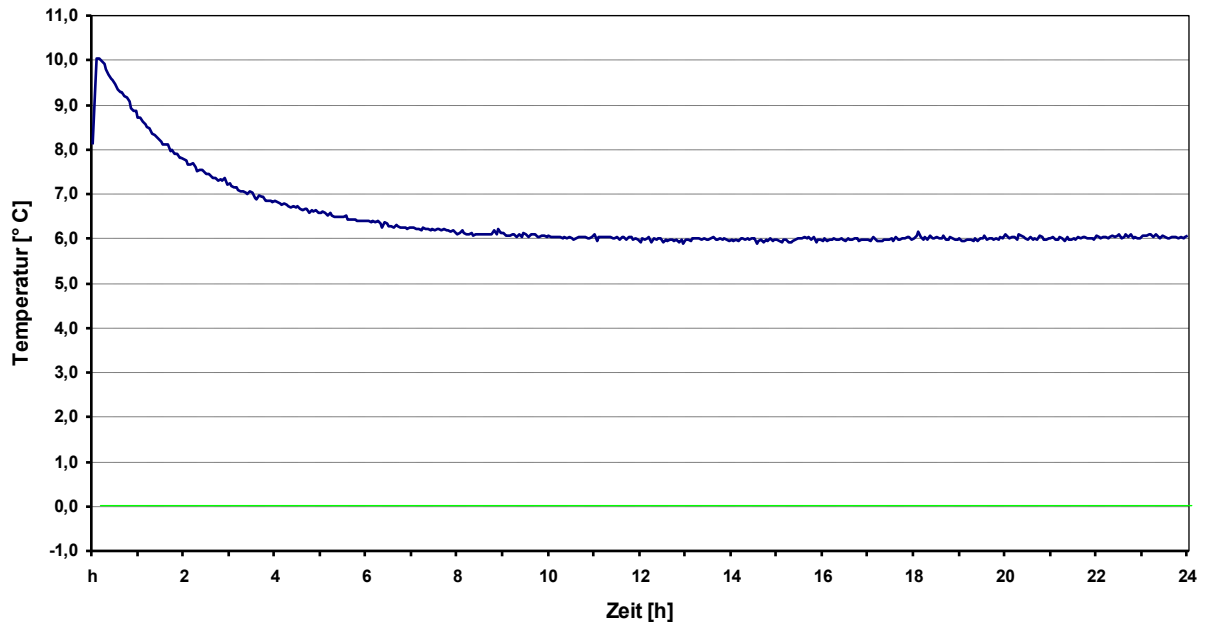
In Abbildung 12 ist der Temperaturverlauf an der Oberfläche von Schweinelebern (n=16) im OTS2 abgebildet.

Es ist deutlich erkennbar, dass die Organe nur sehr langsam heruntergekühlt wurden. Dadurch, dass kein direkter Kontakt zwischen dem Crushed Ice, der Schüssel und den Organen bestand, wurde erst nach 8 Stunden eine Organtemperatur von 6°C erreicht. Diese Temperatur konnte dann konstant über 24 Stunden gehalten werden.

Durch die zusätzliche Isolierung konnte jedoch verhindert werden, dass die Organtemperaturen während des Transports bis in die Nähe des Gefrierpunkts abfielen.

Die Ergebnisse des simulierten Organtransports im OTS2 für Nieren sind denen der Leber gleichzusetzen. Die geringere Masse der Schweinenieren hatte keinen wesentlichen Einfluss auf den Temperaturverlauf.

Abb. 12: Temperaturverlauf im OTS2 (n=16)



### 5.2.3. Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS3

Im OTS3 wurden ähnliche Ergebnisse erzielt wie im OTS2. Abbildung 13 zeigt, dass sich eine Abkühlung der Schweinelebern auf 6°C erst nach ca. 3 Stunden und auf 4°C nach insgesamt 7 Stunden einstellte. Auch beim OTS3 konnten die Temperaturen über 24 Stunden konstant niedrig gehalten werden. Die zusätzliche Verpackung in eine Tupperware®-Schüssel im OTS3 schaffte eine Isolierung zum Crushed Ice und führte somit zu einer verzögerten Abkühlung, auch wenn im Gegensatz zum OTS2 die gesamte Schüssel in Crushed Ice verpackt war (s. Abb. 4).

Durch die zusätzliche Isolierung konnte jedoch verhindert werden, dass die Organ-temperaturen während des Transports bis in die Nähe des Gefrierpunkts abfielen.

Auch die Ergebnisse des simulierten Organtransports im OTS3 für Nieren sind denen der Leber gleichzusetzen. Die geringere Masse der Schweinenieren hatte keinen Einfluss auf den Temperaturverlauf.

In Abbildung 14 wurden die Temperaturverläufe aller drei Organ-Transport-Systeme (OTS2 und OTS3 im Vergleich zu OTS1) für die Leber abgebildet. Es konnte gezeigt

werden, dass unter der Verwendung von dem OTS1 die Organe in ca. einer Stunde auf 4°C heruntergekühlt wurden. Die Organ-Transport-Systeme 2 und 3 zeigten durch ihren ähnlichen Versuchsaufbau auch eine ähnliche Isolationswirkung gegenüber dem Crushed Ice. Im OTS2 war die Isolationswirkung am größten, da auch der Luftgehalt in der Box größer als in den anderen OTS war.

Abb. 13: Temperaturverlauf im OTS3 (n=16)

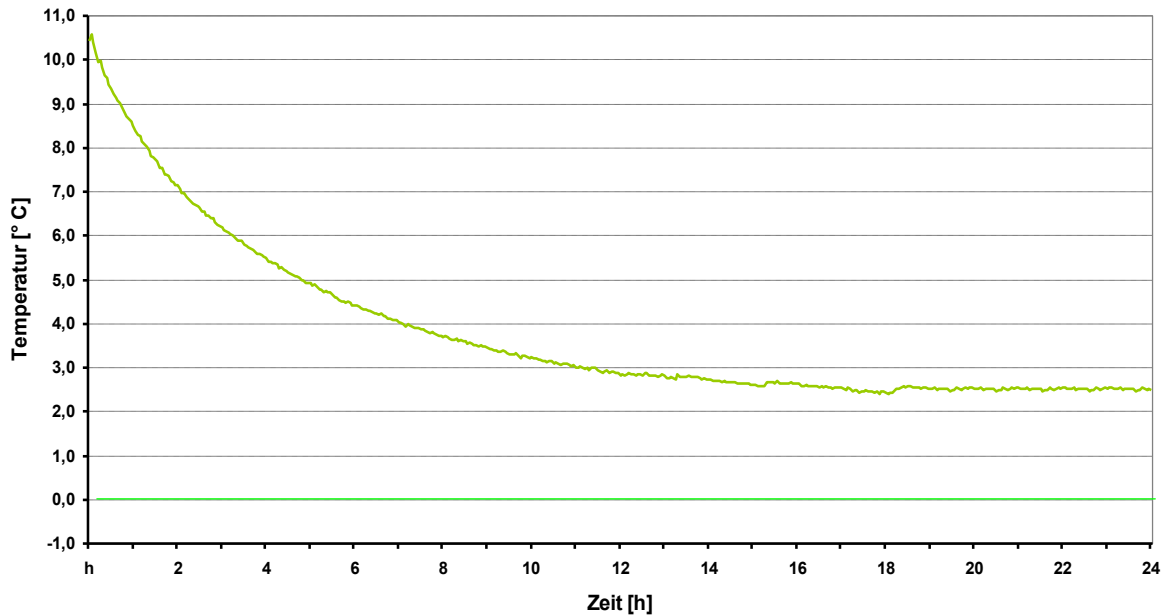
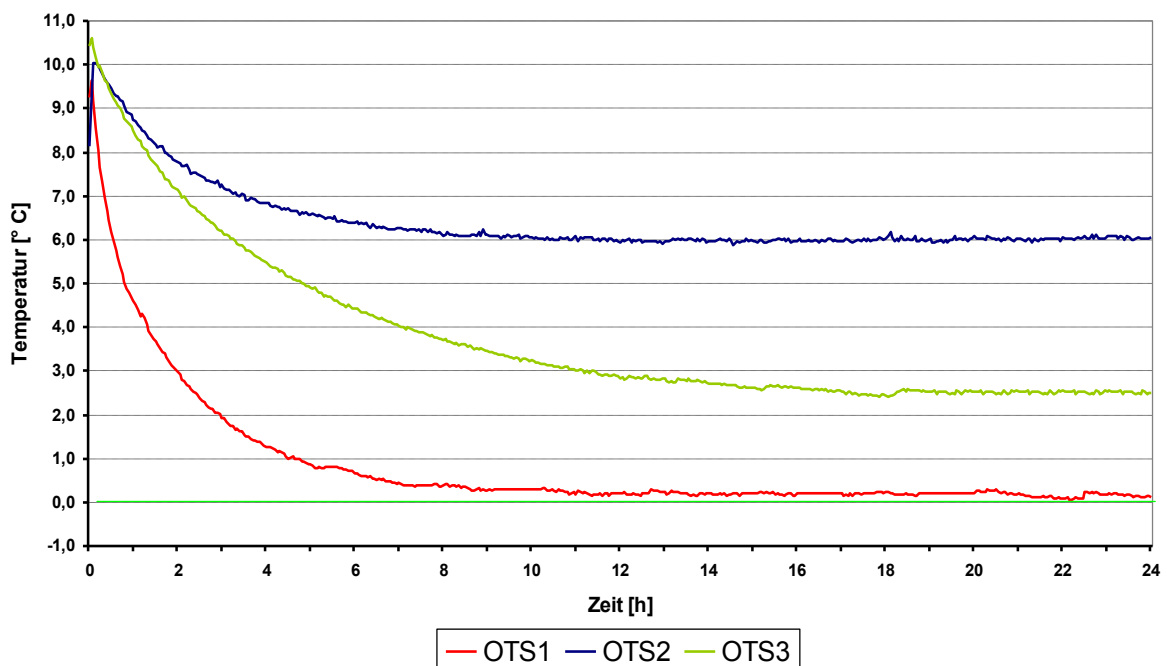


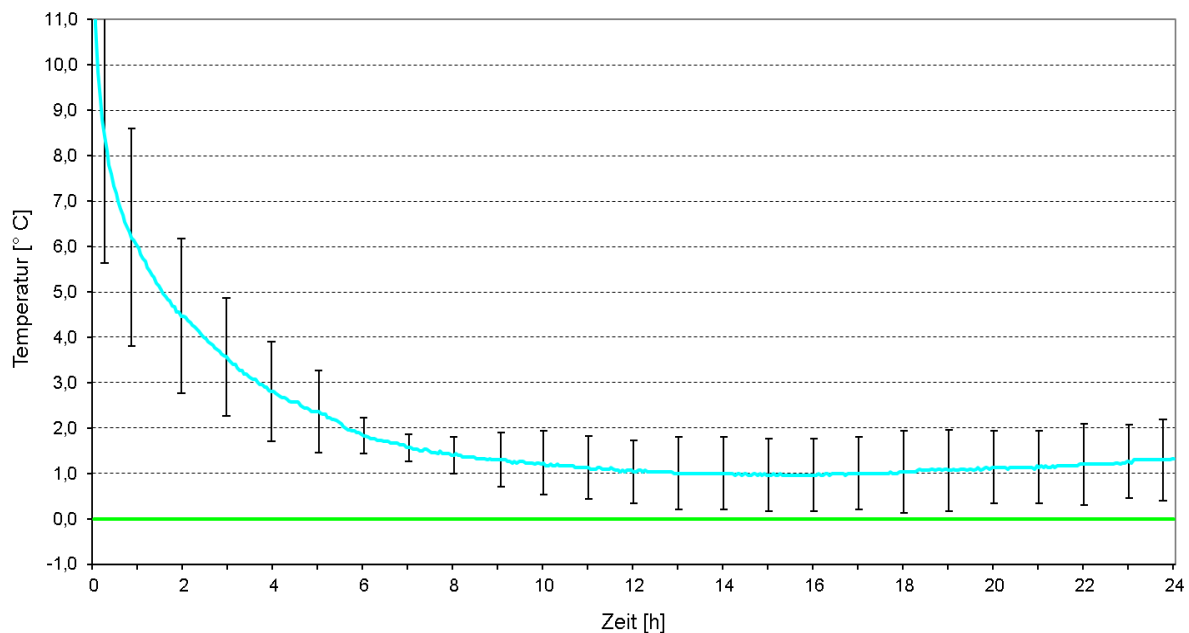
Abb. 14: Temperaturverlauf in OTS2 und OTS3 im Vergleich zu OTS1-L (n=16)



#### 5.2.4. Temperaturverlauf im Nierenparenchym gemessen im OTS1x

Die in den Kapiteln 5.2.1 bis 5.2.3 beschriebenen Versuchsergebnisse basieren auf die mit den KSW<sup>®</sup> Data Loggern gemessenen Temperaturen im ersten Verpackungsbeutel, die mit der Oberflächentemperatur der Testorgane gleichzusetzen sind. Abschließend sollte mit diesem Versuchsaufbau überprüft werden, ob die Parenchymtemperatur mit der Oberflächentemperatur übereinstimmt. In Abbildung 15 sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen der im Nierenparenchym in 2 cm Tiefe gemessenen Temperaturen abgebildet.

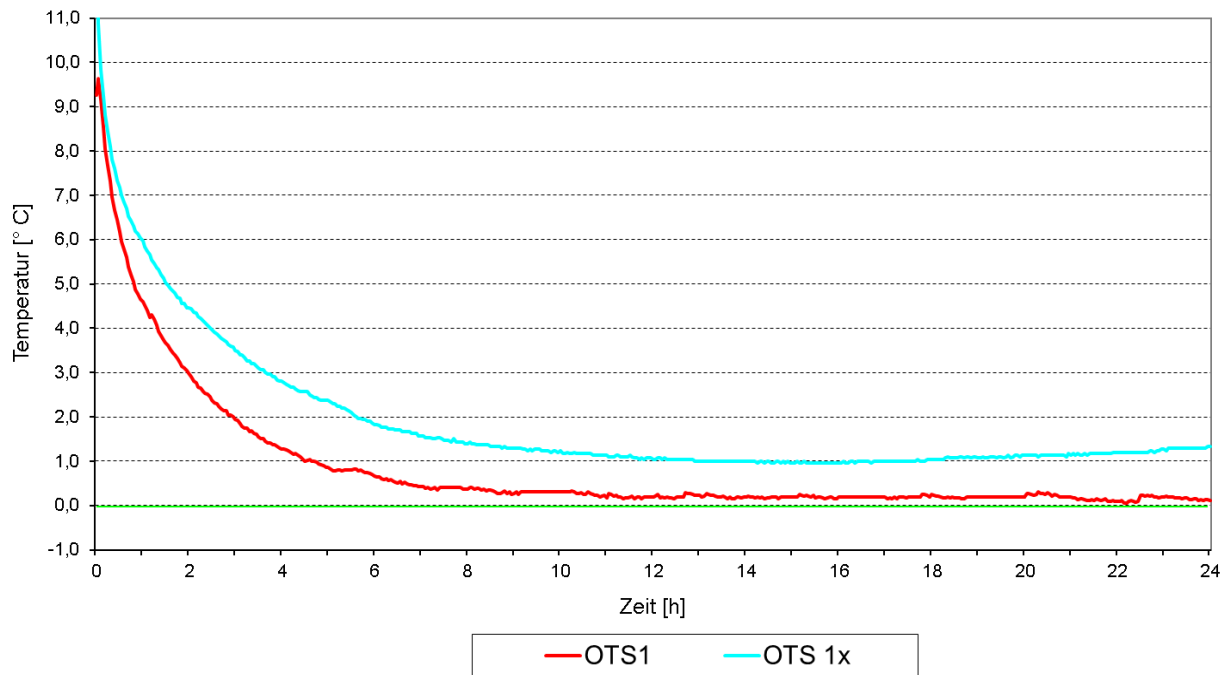
Abb. 15: Temperaturverlauf Nierenparenchym im OTS1x (n=4)



In Abbildung 16 wurden die Ergebnisse der Oberflächentemperatur- der Parenchymtemperatur-Messungen gegenübergestellt. Es zeigte sich über den gesamten 24 Stunden-Verlauf eine um ca. 1 °C höhere Temperatur im Parenchym als an der Organoberfläche (Messung im 1. Beutel). Die Parenchymtemperatur hatte sich nicht nach einer gewissen Zeit an die Oberflächentemperatur angepasst. Dies bedeutet, dass die im ersten Beutel gemessene niedrigere Temperatur direkt durch das Crushed Ice negativ beeinflusst wurde und die Perfusionslösung (in den Versuchsergebnissen durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt) auch eine isolierende Wirkung

hat. Durch eine weitere Versuchsreihe wurde dann noch überprüft, ob unterschiedliche Volumina der Perfusionslösung eine Auswirkung auf den Temperaturverlauf hatten.

Abb. 16: Temperaturverlauf Oberflächen- vs. Parenchymtemperatur



### 5.3. Temperaturverlauf im Organ-Transport-System 1 unter Berücksichtigung unterschiedlicher Volumina in den Verpackungsbeuteln

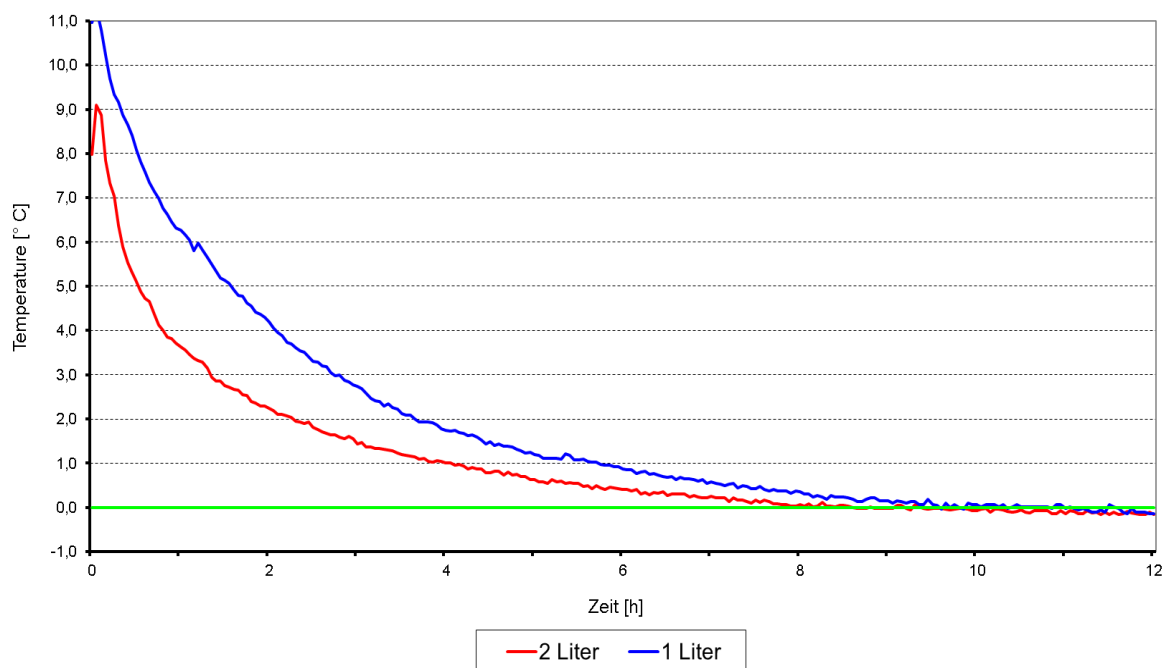
Mit dieser Versuchsreihe wurde gezeigt, dass unterschiedliche Volumina in den Organverpackungsbeuteln der Firma Raguse® Einfluss auf den Temperaturverlauf an den Organoberflächen der Schweineorgane hatten.



### 5.3.1. Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS1-Leber

Abbildung 17 zeigt die Temperaturverläufe der im ersten PE-Beutel gemessenen Oberflächentemperatur. Die blaue Kurve steht für den Verlauf bei 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung und die rote Kurve für 2 Liter im 2. Beutel. Durch das höhere Volumen im 2. PE-Beutel stellt sich eine Temperatur von 4°C bereits nach ca. 50 Minuten ein. Diese Temperatur wird bei einem Liter Kochsalzlösung erst 80 Minuten später erreicht. Nach ca. 9 Stunden bestand kein Unterschied mehr zwischen den beiden Temperaturverläufen. Das höhere Volumen in den Organverpackungsbeuteln bietet auch keinen besseren Schutz vor einem Temperatur steady state etwas oberhalb des Nullpunkts.

Abb. 17: Temperaturverlauf OTS1-L, 1 Liter vs. 2 Liter im 2. PE-Beutel (n=8)

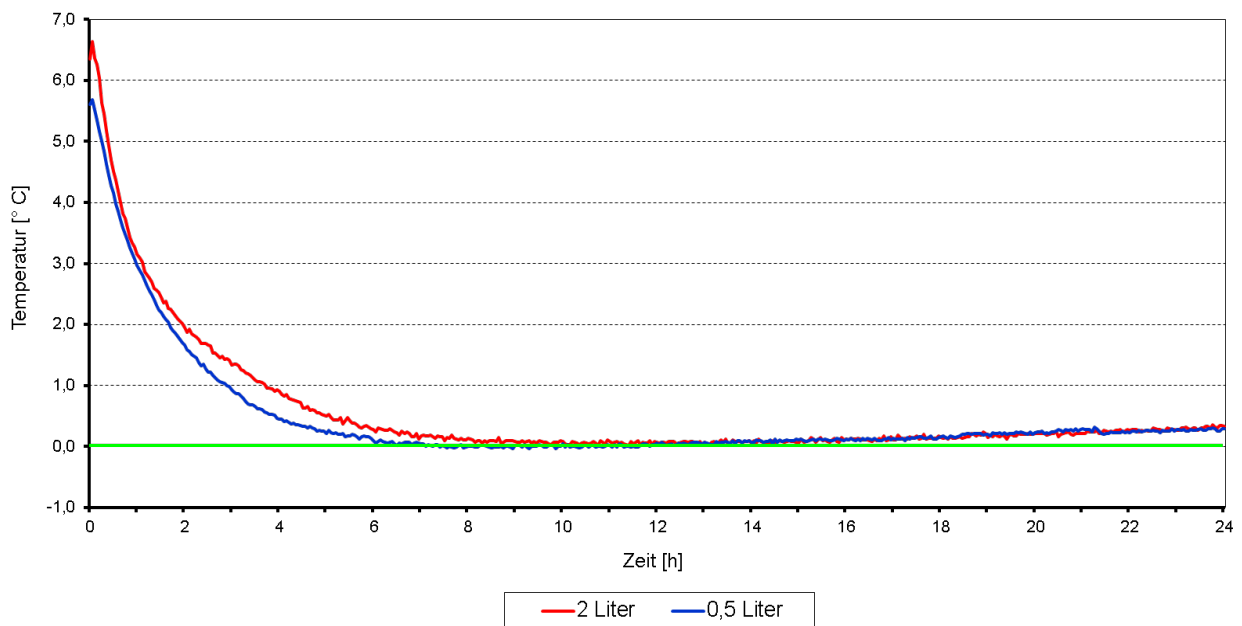


### 5.3.2. Temperaturverlauf an der Organoberfläche im OTS1-Niere

Die in Abbildung 18 dargestellten Temperaturverläufe wurden in den seit ca. 25 Jahren in Deutschland gebräuchlichen Nierentransportkisten, mit den dazugehörigen Original Raguse® Verpackungssets, bei 0,5 Litern (blaue Kurve) und 2 Litern (rote Kurve) Kochsalzlösung im 2. Beutel gemessen. Anders als bei den Schweinelebern

zeigt sich bei den Schweinenieren kein Unterschied im Temperaturverlauf. Das höhere Volumen hat keinen Einfluss auf ein schnelleres Erreichen der 4°C und bietet auch keinen besseren Schutz vor einem Temperatur steady state etwas oberhalb des Nullpunkts.

Abb. 18: Temperaturverlauf OTS1-N, 0,5 Liter vs. 2 Liter im 2. PE-Beutel (n=8)



#### 5.4. Statistische Betrachtungen

Die Oberflächentemperatur von 6°C wurde im OTS1 nach 33 Minuten, im OTS3 nach 192 Minuten und im OTS2 nach 558 Minuten gemessen.

Bei der Berechnung der Signifikanzen, die mit SPSS Version 13.0 (SPSS inc., Chicago, USA) - mit dem Test bei gepaarten Stichproben - durchgeführt wurden, zeigte sich, dass bereits nach 15 Minuten ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0415$ ) zwischen dem Temperaturverlauf im OTS1 vs. OTS2 bestand. Ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) stellte sich nach 90 Minuten (s. auch Abb. 14) ein. Dieser hochsignifikante Temperaturunterschied bleibt über den gesamten Zeitraum des Transports bestehen.

## 6. Diskussion

In Deutschland werden seit 1963 Organtransplantationen durchgeführt. Inzwischen liegt die Anzahl der transplantierten Organe bei über 110.000, in den letzten Jahren wurden allein etwa 4.800 Organe jährlich transplantiert. Der weitaus größte Anteil davon sind postmortal entnommene und transplantierte Organe. Bedingt durch die Allokation der Organe durch Eurotransplant, in deren Verwaltungsgebiet inzwischen 8 Länder gehören und den daraus resultierenden weiten und langen Transportwegen, kommt der Validierung und Überwachung des Transportmediums eine immer höhere Bedeutung zu.

Anders als in der Transfusionsmedizin, in der die Kontrolle zellulärer und komplexer plasmatischer Blutprodukte der Zuständigkeit der Bundesoberbehörde, des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI), und der regionalen Landesbehörden für Pharmazie bzw. Arzneimittelwesen unterstellt ist, erlässt die Ständige Kommission der Bundesärztekammer Richtlinien für die Konservierung, Aufbewahrung und Beförderung menschlicher Organe. Im novellierten Transplantationsgesetz vom 19.10.2012 hat der Transport von Organen unter Beachtung der Verfahrensanweisung der Koordinierungsstelle (DSO), der die Richtlinien der Bundesärztekammer zugrunde liegen, zu erfolgen.

Verlässliche Daten über Transportschäden an den zu transplantierenden Organen durch unzureichende Kühlung oder Gefrieren liegen der Koordinierungsstelle, die seit 2000 für den Transport der Organe verantwortlich ist, nicht vor. In wenigen Einzelfällen wurden, durch direkten Kontakt zum Eis, Organe mit Frostschäden beschrieben (46).

Da es noch keine validierten Voruntersuchungen zum Temperaturverhalten von menschlichen Organen in Organ-Transport-Systemen gab, sollte mit dieser Arbeit eine möglichst praxisnahe Überprüfung der seit ca. 25 Jahren im Eurotransplantgebiet benutzten OTS erfolgen.

2001 führten Horch et al. (45) die ersten Temperaturmessungen am Organ-Transport-System durch. Die von ihm gemessenen Oberflächentemperaturen lagen alle unterhalb von  $-2^{\circ}\text{C}$  und würden somit bei längeren Transporten zu Frostschäden an den Organen führen, da, laut Phasenzustandsdiagramm nach Weast (32), physiologische Kochsalzlösung bei einer Temperatur von  $-0,52^{\circ}\text{C}$  vom flüssigen in den kristallinen Zustand übergeht.

Daraufhin wurde von Horch et al. ein alternatives OTS, das OTS2, bei dem die verpackten Organe durch eine Tupperware<sup>®</sup>-Schüssel vor einem direkten Kontakt zum Eis geschützt waren, entwickelt. Horchs Messergebnisse mit dem OTS2 lagen alle oberhalb des Gefrierpunkts und als Resümee seiner Arbeit sollten weitere Untersuchungen zum Temperaturverhalten zu transplantiertender Organe auf dem Transport im OTS durchgeführt werden (45).

In Zusammenarbeit zwischen der DSO und der Firma Schaumaplast<sup>®</sup> wurden Prototypen des alternativen Transportsystems OTS2 entwickelt und hergestellt.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde das Temperaturverhalten von Transplantaten (Leber und Niere) im neuen OTS2 und im alten OTS1, das seit ca. 25 Jahren im Eurotransplantgebiet Anwendung findet, verglichen. Für einen authentischen Versuchsaufbau wurden Schweinenieren und Schweinelebern verwendet. Außerdem wurden die Oberflächentemperaturen menschlicher Transplantate vor Verpackung und Transport ermittelt, um für die simulierten Transporte reale Ausgangstemperaturen verwenden zu können. Die in der vorliegenden Arbeit zur Temperaturmessung im 1. PE-Beutel verwendeten Data-Logger von KSW<sup>®</sup> wurden, in Zusammenarbeit mit der TU Berlin, alle auf ihre individuelle Toleranz untersucht und die Messergebnisse diesbezüglich korrigiert.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit bestätigen die Daten der Gruppe um Horch nicht. Dies liegt vor allem daran, dass Horch in seinem Versuchsaufbau zwar mit dem Original-Verpackungssystem OTS1 und den dazugehörigen PE-Beuteln gearbeitet hatte, aber als sogenannte Organ-Dummys Küchenschwämme mit einer Masse von ca. 5 Gramm verwendete.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche wurden alle mit Schweineorganen (Nieren 150-250g und Lebern 550-1.250g) durchgeführt. Das von Horch entwickelte OTS2, das durch den Einsatz einer zusätzlichen Schüssel eine Isolation zum Eis schaffte, konnte in der vorliegenden Arbeit die Schweineorgane nicht suffizient auf 4°C herunterkühlen. Nach den hier vorliegenden Messungen (s. Abb. 12) wurde im OTS2 erst nach 8 Stunden eine Oberflächentemperatur von 6°C erreicht, die auch nach weiteren 16 Stunden nicht weiter abfiel.

Das OTS3 (s. Abb. 4), das eine von Horch modifizierte Variante darstellt, indem die gesamte Transportbox mit Crushed Ice befüllt wurde, jedoch durch die Tupperware<sup>®</sup>-

Schüssel ein direkter Kontakt zu den Folienbeuteln mit den Organen verhindert wurde, erzeugte nach 3 Stunden (s. Abb. 13) an der Organoberfläche eine Temperatur von 6°C (von 4°C erst nach 7 Stunden).

Das seit vielen Jahren im Eurotransplant-Gebiet benutzte OTS1 zeigte die schnellste Abkühlung auf den Zielbereich von >0 bis 6°C und war in der Lage, diesen über 24 Stunden zu halten.

Alle drei getesteten Organ-Transport-Systeme (OTS1, OTS2 und OTS3) waren in der Lage die Schweineorgane herunterzukühlen und über 24 Stunden, unabhängig von der Außentemperatur, zu kühlen. Die kritische Temperatur von -0,52°C, bei der physiologische Kochsalzlösung vom flüssigen in den kristallinen Zustand übergeht, wurde bei allen drei OTS nicht erreicht.

Die Temperaturmessungen in allen drei OTS wurden mit KSW<sup>®</sup> Data Loggern im ersten Folienbeutel gemessen und sollten den Temperaturen an der Organoberfläche entsprechen. In einer weiteren Versuchsreihe wurde überprüft, ob die mit den KSW<sup>®</sup> Data Loggern gemessenen Temperaturen der Beutelflüssigkeit im 1. PE-Beutel mit den Parenchymtemperaturen der Schweinenieren korrelieren. Dazu wurde das OTS1 der Niere mit testo<sup>®</sup> Stichelektroden, die über 24 Stunden die Parenchymtemperatur in ca. 2 cm Tiefe alle 3 Minuten aufzeichneten, ausgestattet (s. Abb. 4). Es zeigte sich über den gesamten 24 Stunden-Verlauf eine um ca. 1 °C höhere Temperatur im Parenchym als an der Organoberfläche (Messung im 1. Beutel). Die Parenchymtemperatur hatte sich nicht nach einer gewissen Zeit an die Oberflächentemperatur angepasst. Dies bedeutet, dass die im ersten Beutel gemessene niedrigere Temperatur direkt durch das Crushed Ice negativ beeinflusst wurde und die Perfusionslösung auch eine isolierende Wirkung hat.

Welche Temperatur ist optimal für die Konservierung und den Transport von Transplantaten? Bei der Literaturrecherche zu dieser Arbeit fanden sich Arbeiten von Marshall (33) und Okouchi (34), die ihre Versuche an Rattenlebern durchführten und die optimalen Konservierungs- und Transporttemperatur bei 4°C sahen. Einer neuen Studie aus dem Jahr 2013 zufolge ist die geeignetste Temperatur zur Konservierung von Rattenlebern 1°C. Charrueau (36) verglich die Lagerung von Rattenlebern bei -0,5°C, +1,0°C und 4,0°C für 24 Stunden in University of Wisconsin Lösung in Bezug auf Kreatinkinase, Gallensaftproduktion und Leber-Resistance.

In vielen Veröffentlichungen (33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42) zum Thema Zellschädigung durch Hypothermie wurden die Untersuchungen ebenfalls bei 4°C durchgeführt.

So hat z. B. Salahudeen in seiner Arbeit - Mechanism and Prevention of Cold Storage-Induced Human Renal Tubular Cell Injury (39) - menschliche tubuläre Zellen bei 4° C für unterschiedlich lange Zeit in University of Wisconsin Lösung kalt gelagert und einer Analyse, biochemischen Messungen und zytoprotektiven Studien an mRNA unterzogen.

Nach einer Untersuchung von Rauen et al. aus dem Jahr 2007 (43) sind keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf kälteinduzierte Zellschädigungen zwischen 0°C und 4°C zu erwarten.

Sowohl in der Lebensmittelindustrie als auch in der Transfusionsmedizin (Lagerung von Erythrozytenkonzentraten) werden ebenfalls Lagerungs- und Transporttemperaturen von 4°C als optimale Temperatur zur Stoffwechselreduktion bei gleichzeitigem Erhalt der biologischen Funktion angestrebt.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde daher die Zielgröße für die Transporttemperatur zwischen 0°C und 6°C definiert und sollte nach möglichst kurzer Zeit erreicht werden. Welche die beste oder geeignetste Konservierungs- und Transporttemperatur von Transplantaten ist, bedarf weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen.

Um die gemessenen Oberflächentemperaturen an den Schweineorganen nach Transport im OTS1 auf ihre Authentizität zu überprüfen, wurden bei 68 abdominalen Organen, die in der Charité, Campus Virchow-Klinikum, transplantiert wurden, unmittelbar nach dem Transport und Öffnen der Verpackung die Oberflächentemperaturen gemessen. Die Organe wurden aus dem gesamten ET-Raum nach Berlin transportiert und wie in Kapitel 4.1.2.1 beschrieben im OTS1 verpackt. Die Oberflächentemperaturen waren im Mittel zwischen 2,9 und 4,9°C, absolut zwischen 0,4 und 6,6°C. Diese Messergebnisse decken sich mit den mit Schweineorganen simulierten Versuchen im OTS1 (s. 5.2.1). Die Ergebnisse in 5.2.4 zeigen, dass die Oberflächentemperatur stark mit der Parenchymtemperatur korreliert.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Versuche wurden von zwei Personen durchgeführt, dabei wurde streng auf die Beachtung des Protokolls geachtet. Aus der Praxis ist leider bekannt (46), dass die menschlichen Transplantate in Einzelfällen nicht

richtlinienkonform verpackt werden. Es gibt viele Faktoren, die zur Beeinflussung des Temperaturverlaufs im OTS führen können.

So kann zum Beispiel auf dem Transport zum Entnahmekrankenhaus die Lagerung von Tiefkühleis im Crushed Ice zu einer deutlichen Abkühlung unter den Richtwert von  $-0,3^{\circ}\text{C}$  im OTS führen. Auch die Zugabe von Tiefkühleis in die Folienbeutel kann Frostschäden am Transplantat erzeugen (46). Unterschiedliche Volumina in den Folienbeuteln können den Temperaturverlauf beeinflussen.

Wie in Kapitel 5.3 beschrieben, stellt sich bei Verwendung von 2 Litern physiologischer Kochsalzlösung - statt 1 Liter im 2. PE-Beutel - 80 Minuten früher eine Oberflächentemperatur von  $4^{\circ}\text{C}$  ein.

In Abhängigkeit von der Masse des Transplantats, der Organtemperatur vor Verpacken in das OTS und den Volumina in den Folienbeuteln erreichen die Organe unterschiedlich schnell eine postulierte Zieltemperatur von  $4^{\circ}\text{C}$ .

Es erscheint daher von hoher Bedeutung, dass eine verbindliche Verpackungsordnung für abdominelle Organe zur Transplantation erstellt und eingehalten wird.

Seit dem 17.03.2010 gilt für alle DSO-Mitarbeiter in Deutschland eine verbindliche Verpackungsordnung (K09-0-AA-035-0, Anlage 1), die auf den Daten der hier vorgelegten Arbeit beruht. Die Grundlage der Arbeitsanweisung bilden das Transplantationsgesetz (2) und die Richtlinie der Bundesärztekammer zur medizinischen Beurteilung von Organspendern und zur Konservierung von Spenderorganen (30).

Ziel der Arbeitsanweisung ist es, die abdominellen Organe einheitlich im OTS zu verpacken, zu kennzeichnen, zu versiegeln und zu transportieren.

Grundsätzlich unterscheiden sich die OTS äußerlich für Leber und Niere durch einen gelben Trageriemen für die Nieren und einen braunen für die Lebern. Das größere Innenvolumen der Leber-Box wird durch eine geringere Wandstärke erzielt. Die Kennzeichnung der Boxen erfolgt mit dem einheitlichen und komplett ausgefüllten Aufkleber „HUMAN ORGAN FOR TRANSPLANT“. Die OTS werden mit DSO Siegeln versehen. Für die Verpackung aller abdominellen Organe gilt:

- Die Kühlkette für die Perfusionslösungen darf nicht unterbrochen werden.
- Alle benötigten OTS werden mit Crushed Ice befüllt.
- Das sterile Tiefkühleis (Ringerlösung oder physiologische Kochsalzlösung) für die intraoperative Oberflächenkühlung muss in einer separa-

ten Box ohne Crushed Ice zum Entnahmekrankenhaus transportiert werden.

- In einer separaten Box werden die gekühlten (ca. 4°C) Perfusions- und 0,9%igen NaCl-Lösungen mit Crushed Ice zusammen zum Entnahmekrankenhaus transportiert.
- Bei der Verpackung der Organe ist darauf zu achten, dass in allen drei Folienbeuteln keine Luft vorhanden ist.
- Die Perfusionslösungen werden erst kurz vor der Organperfusion aus den Transportboxen genommen.
- Im ersten Verpackungsbeutel muss immer dieselbe Perfusionslösung eingefüllt werden, die auch zur Perfusion der Organe verwendet wurde.
- Pankreas und Niere werden im 1. Beutel mit 0,5 Litern gekühlter Perfusionslösung, im 2. Beutel mit 2 Litern gekühlter physiologischer Kochsalzlösung und in einem luftleeren 3. Beutel verpackt.
- Die Leber wird im 1. Beutel mit 1 Liter gekühlter Perfusionslösung, im 2. Beutel mit 2 Litern gekühlter physiologischer Kochsalzlösung und in einem luftleeren 3. Beutel verpackt.
- Das Crossmatch-Material kommt in die Extrafächer im Deckel der Transportboxen, die keine Verbindung zum Innenraum haben.

Im Eurotransplant Manual Chapter 9 „The Donor“ (47), einer Vereinbarung aller Mitgliedsländer über das Organspende-Management, wurde nach Erscheinen der Publikation „Validation of transport systems for abdominal organs intended for transplantation“ von Conrad (48) festgelegt, dass der erste Folienbeutel mit 4°C kalter Perfusionslösung zu befüllen ist. Angaben zu den Volumina, zur Lagerung und dem Transport der Perfusionslösungen gibt es nicht.

Nach der Novellierung des Transplantationsgesetz von 2012 wird derzeit eine Verfahrensanweisung für die Entnahme, Konservierung und den Transport von Organen zur Transplantation erarbeitet, die dann auch die thorakalen Organe umfassen soll (46).



In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass unter der Verwendung des Organ-Transport-Systems 1 - ein System, welches seit über 25 Jahren im gesamten ET-Raum angewendet wird - die besten Ergebnisse erzielt wurden, da es:

- Im Vergleich zum OTS2 und OTS3 die Transplantate deutlich schneller auf 4°C kühlen konnte.
- Im Vergleich zum OTS3 6 Stunden früher eine Oberflächentemperatur der Organe von 4°C erreicht, die im OTS2 auch nach 24 Stunden nicht gemessen wurden.
- Statistisch signifikante Unterschiede im Temperaturverlauf zwischen OTS1 und OTS2 ab der 15. Minute bestehen.

In Verbindung mit dem Einhalten der auf der Grundlage dieser Arbeit entstandenen DSO/ET-Verpackungsordnung für zur Transplantation bestimmter humaner Organe, in der Mengen und Temperaturen der Perfusionslösungen festgelegt werden, kann ein sicherer Organtransport über 24 Stunden unter Benutzung des OTS-1-Systems gewährleistet werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) **Deutsche Stiftung Organtransplantation,**  
Organspende und Transplantation in Deutschland, Jahresbericht 2012,  
Frankfurt am Main, Deutschland, 2013
- (2) **Transplantationsgesetz,**  
Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen,  
5. November 1997, Novellierung 19.10.2012, Bundesministerium der Justiz,  
Berlin, Deutschland, at  
<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/tpg/gesamt.pdf>
- (3) **DSO-Koordinierungsstellenvertrag:**  
Vertrag nach § 11 Transplantationsgesetz - Zur Koordinierungsstelle Organ-  
spende - (Deutsche Stiftung Organtransplantation) 27.06.2013 at  
[http://www.gkvspitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/transplantation/KH\\_2013\\_06\\_27\\_Transplantation\\_Koordinierungsstellenvertrag.pdf](http://www.gkvspitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/transplantation/KH_2013_06_27_Transplantation_Koordinierungsstellenvertrag.pdf)
- (4) **Richtlinien der Bundesärztekammer zur Transplantationsmedizin,** at  
<http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.45.8858>
- (5) **Dringenberg U.** Organtransplantation, Ein praktischer Leitfaden für den Ope-  
rationssaal. Bern, Schweiz: Huber, 1992:10-12.
- (6) **Schlich T.** Die Erfindung der Organtransplantation, Erfolg und Scheitern des  
chirurgischen Organersatzes (1880-1930). Frankfurt/New York: Campus Ver-  
lag, 1998:331-334.
- (7) **Wüthrich R.** Nierentransplantation, Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Lang-  
zeitüberwachung. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 1991
- (8) **Rass H.** Wie neu geboren - Lebenschance Organtransplantation.  
Stuttgart, New York: Thieme, 1997.

- (9) **Brosig W, Nagel R.** Nierentransplantation. Berlin, Deutschland : de Gruyter 1965:65-67.
- (10) **Pichlmayr R.** Organtransplantation. In Carstensen G, Schreiber HW (Hrsg). Chirurgie im Wandel der Zeit 1945-1983. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 1983:74-76.
- (11) **Küss R, Bourget P.** An Illustrated History of Organ Transplantation. Rueil-Malmaison: Laboratories Sandoz, 1992:159-160.
- (12) **Pascher A, Neuhaus P,** Dünndarm- und Multiviszeraltransplantation. In: Lison AE (Hrsg). Transplantationsmedizin. Berlin/New York: de Gruyter, 2006:223-225.
- (13) **Krukemeyer MG, Lison AE.** Transplantationsmedizin. Berlin/New York: de Gruyter, 2006:224.
- (14) **Maibaum M.** Geschichte der Nierentransplantation. Westfälischen Wilhelms – Universität Münster, 2002 at <http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-993/DissertationMMAibaum.pdf>
- (15) **Hammer C.** Immunologische Reaktionen bei der Organabstoßung  
In: Dietrich E (Hrsg). Organspende Organtransplantation, Indikation-Technik-Resultate, Ein Report des Machbaren. Starnberg, Deutschland: RS Schulz Verlag, 1985:327-373.
- (16) **Moulin AM.** Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida (Pratiques Théoriques), Paris, 1991, In: Schlich T. Die Erfindung der Organtransplantation, Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes 1880-1930. Frankfurt/New York: Campus Verlag, 1998:27.
- (17) **Dausset J.** The challenge of the early days of human histocompatibility. Immunogenetics, 1980;10:1-5.

- (18) **Hardt C.** Grundlagen der Transplantationsimmunologie. In: Lison AE. Transplantationsmedizin. Berlin/New York: de Gruyter, 2006:1-3.
- (19) **Schlich T.** Chancen und Risiken der Organtransplantation - Die Nierenverpflanzung eröffnet eine neue Ära. In: Schott H. Meilensteine der Medizin. Dortmund, Deutschland: Harenberg, 1996:510-512.
- (20) **Land W.** Nierentransplantation. In: Dietrich E. Organspende Organtransplantation, Indikation-Technik-Resultate, ein Report des Machbaren. Starnberg, Deutschland: R. S. Schulz Verlag, 1985:91-153.
- (21) **Schwartz R, Damashek W.** Drug-induced Immunological Tolerance. Nature 1959;183:1682-1683.
- (22) **Murray JE.** Nobel Prize Lecture. The first Successful Organ Transplants in Man. In: Terasaki PI. History of Transplantation. Thirty-five Recollections. Los Angeles, USA: Tissue Typing Laboratory 1991:112-143.
- (23) **Starzl T, Fung J, Jordan M, Shapiro R, Tzakis A, McCauley J, Jonston J, Iwaki Y, Jain A, Alessiani M, Todo S.** Kidney transplantation under FK 506. J Am Med Assoc 1990;264:63-67.
- (24) **Opelz G.** For the Collaborative Transplant Study (CTS), Cadaver kidney graft outcome in relation to ischemia time and HLA match. Transplant Proc 1998;30:4294-4296.
- (25) **Eurotransplant Foundation,** Jahresbericht 2012, Leiden, Niederlande at <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR2012.pdf>
- (26) **Schöppe HJ.** Persönliche Mitteilung: Deutsche Stiftung Organtransplantation, Hauptverwaltung, Abteilung Medizincontrolling in Frankfurt, 2013

- (27) **Fischer S, Haverich A.** Lungen- und Herzlungentransplantationen. In: Lison AE. Transplantationsmedizin. Berlin/New York: de Gruyter, 2006:154-155.
- (28) **Lehmkuhl H, Hetzer R.** Herztransplantation. In: Lison AE. Transplantationsmedizin. Berlin/New York: de Gruyter 2006:126-128.
- (29) **Eurotransplant.** ET-Manual Chapter 9, Eurotransplant Foundation, Leiden, Niederlande, Version October 2003
- (30) **Bundesärztekammer.** Richtlinie zur medizinischen Beurteilung von Organ Spendern und zur Konservierung von Spenderorganen. Dtsch Ärzteblatt 2010;107:A1532-1541.
- (31) **Hoche D, Küblbeck J, Meyer L.** Physik. Berlin, Mannheim: Duden Schulbuchverlag 2007:151-152.
- (32) **Weast RC, Astle MJ.** CRC Handbook of Chemistry and Physics. Boca Raton (Florida): CRC Press 1979:D261–D261.
- (33) **Marshall VC, Howden BO, Jablonski P.** Effect of storage temperature in rat liver transplantation, -4°C is optimal and gives successful 48-hour preservation. Transplantation Proceedings 1994;26:3657-3658.
- (34) **Okouchi Y, Tamaki T, Kozaki M.** The optimal temperature for hypothermic liver preservation in the rat. Transplantation 1992;54:1129-1130.
- (35) **Salahudeen AK.** Cold ischemic injury of transplanted kidneys - new insights from experimental studies. Am J Physiol Renal Physiol 2004;287:F181-F187.
- (36) **Charrueau C, Neveux N, Chaumeil JC, Hannoun L, Cynober L, Savier E.** Best temperature for static liver graft storage is 1°C. Journal of Surgical Research 2013;180,2:322-329.

- (37) **Rauen U, De Groot H.** Mammalian cell injury induced by Hypothermia - the emerging role for reactive oxygen species. *Biol. Chemie* 2002;383:477-488.
- (38) **Rauen U, De Groot H.** Cold-induced release of reactive oxygen species as a decisive mediator of hypothermia injury to cultured liver cells. *Free Radical Biology & Medicine* 1998; 24:1316-1323.
- (39) **Salahudeen AK, Huang H, Patel P, Jenkins JK.** Mechanism and prevention of cold storage-induced human renal tubular cell injury. *Transplantation* 2000;70:1424-1431.
- (40) **Rauen U, Kerkweg U, Weisheit D, Petrat F, Sustmann R, De Groot H.** Cold-induced apoptosis of hepatocytes - mitochondrial permeability transition triggered by nonmitochondrial chelatable iron. *Free Radical Biology & Medicine* 2003;35:1664-1678.
- (41) **Rauen U, Polzar B, Stephan H, Mannherz GH, De Groot H.** Cold-induced apoptosis in cultured hepatocytes and liver endothelial cells – mediation by reactive oxygen species. *The FASEB Journal* 1999;13:155-168.
- (42) **Lakey JRT, Wang LCH, Rajotte RV.** Optimale temperature in short-term hypothermic preservation of rat pancreas. *Transplantation* 1991;51:977-981.
- (43) **Rauen U, Kerkweg U, de Groot H.** Iron-dependent vs. iron-independent cold-induced injury to cultured rat hepatocytes. A comparative study in physiological media and organ preservation solutions. *Cryobiology* 2007;54:77–86.
- (44) **Schmidt H, Neuhaus S.** Persönliche Mitteilung: Universität Potsdam, 2000
- (45) **Horch DF, Mehlitz T, Laurich O, Reuter ST, Wesslau C, Neuhaus P.** Organ storage temperature in transport boxes. *Organs and Tissues* 2001;2:111-114.

- (46) **Heigel B.** Persönliche Mitteilung: Deutsche Stiftung Organtransplantation Hauptverwaltung, Bereichsleiter Organisation, Organspende, Qualitätsmanagement, Frankfurt, 2013
- (47) **Eurotransplant Foundation.** ET Manual Chapter 9, 22.08.2013 at [http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Chapter9\\_theonor9.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Chapter9_theonor9.pdf)
- (48) **Conrad R, Polster F, Wesslau C, Seehofer D, Pruss A.** Validation of transport systems for abdominal organs intended for transplantation. *Organs, Tissues & Cells* 2010;13:171-178.

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Ralf Conrad, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung und Validierung von Transportsystemen für abdominelle Organe zur Transplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift



## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Ralf Conrad hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: **Conrad R, Polster F, Wesslau C, Seehofer D, Pruss A:** Validation of transport systems for abdominal organs intended for transplantation. *Organs, Tissues & Cells*, 2010;13:171-178.

Planung, Studiendesign, Versuchsdurchführung und Auswertung der Daten

Datum

Stempel

Unterschrift betreuender Hochschullehrer

Datum

Unterschrift des Doktoranden

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 10. Publikationsliste

### Artikel

**Molsberger F, Conrad R, Eisele R.** Gallensteine mit Akupunktur und Applied Kinesiology behandelt. Erfahrungsheilkunde 2009;58:336-8.

**Conrad R, Polster F, Wesslau C, Seehofer D, Pruss A.** Validation of transport systems for abdominal organs intended for transplantation. *Organs, Tissues & Cells* 2010;13:171-8.

### **Abstracts**

**Conrad R, Polster F, Wesslau C, Heigel B, Pruss A.** Validation of existing transport systems for abdominal organs. European Organ Donation Congress (ETCO), 24.-26.09.2010, Cardiff, Wales, P.97, p:1,8. \*

**Liebert S, Conrad R, Grosse K, Küçük O, Krüger R, Polster F, Wesslau C.** Oxygen delivery and consumption in organ donors. European Organ Donation Congress (ETCO), 24.-26.09.2010, Cardiff, Wales

**Conrad R, Polster F, Wesslau C, Heigel B, Pruss A.** Validation of transport systems for abdominal organs. 19<sup>th</sup> International Conference of the European Association of Tissue Banks (EATB), 03.-05.11.2010, Berlin, Germany, P.02, p:97.

\* Die Veröffentlichung wurde mit dem TRANSPLANT MEDICAL DEVELOPMENT AWARD FOR TECHNICAL ADVANCEMENT 2010 ausgezeichnet.

## **11. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Axel Pruß danke ich herzlich für die großzügige Förderung und die Beurteilung meiner Dissertation als Doktorvater.

Herrn Dr. med. Claus Wesslau danke ich für die wertvollen Anregungen und Ratschläge.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danke ich meiner Ehefrau Gabriela Conrad.

Herrn Dr. med. Frank Polster danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Transportversuche.

Herrn Dr. med. Ronald Krüger danke ich für die Unterstützung und Anregung bei den statistischen Betrachtungen.

## **12. Anlagen**

Anlage 1: Arbeitsanweisung der DSO; K09-0-AA-035-0 vom 17.03.2010

Verpackung und zum Transport bestimmte abdominelle Organe.

Die Genehmigung zum Abdrucken der Arbeitsanweisung K09-0-AA-035-0 in dieser Arbeit wurde vom Bereichsleiter der DSO für Organisation, Organspende und QM, Herrn Bernd Heigel, am 02.10.2013 erteilt.

<b>DSO</b>	<b>Verpackung und zum Transport bestimmte abdominelle Organe</b>	Version: 0
	<b>K09-0-AA-035-0</b>	Gültig ab: 17.03.2010
		Seite: 1 von 7

Die Grundlage der Arbeitsanweisung bildet das TPG und die Richtlinie der Bundesärztekammer zur medizinischen Beurteilung von Organspendern und zur Konservierung von Spenderorganen gemäß § 16 Abs. 1 S.1 Nr. 4 a) und b).

### Ziel

Die abdominalen Organe sind einheitlich in dem Organtransportsystem (OTS) zu verpacken, zu kennzeichnen, zu versiegeln und zu transportieren.  
Diese Arbeitsanweisung findet Anwendung in allen DSO-Regionen.

### Grundsätzliches

Die OTS unterscheiden sich äußerlich nur durch die Farben der Tragebänder (Gelb → Nieren-Box, Braun → Leber-Box). Durch die etwas geringere Wandstärke der Leber-Box ist das Volumen, im Gegensatz zu der Nieren-Box, deutlich größer. Am Innenboden ist „braun“ und „gelb“ eingepreßt.

Zu jedem Zeitpunkt muss sichergestellt werden, dass die Kühlkette für die Perfusionslösungen eingehalten wird.

#### Vorbereiten der OTS:

- Alle benötigten OTS werden mit Crushed Ice befüllt.
- Das sterile Tiefkühleis (Ringer oder NaCl 0,9%), für die intraoperative Oberflächenkühlung muss in einer separaten Box ohne Crushed Ice gepackt werden.
- In einer weiteren separaten Box werden die gekühlten (ca. 4°C) Perfusions- und 0,9%ige NaCl-Lösungen mit Crushed Ice zusammen transportiert.

#### Organverpackung:


- Es gibt zwei unterschiedliche Transplantations-Sets:


##### Das Nierentransplantations-Set, bestehend aus:

3 x PE-Beutel 13 x 26 cm  
4 x PE-Beutel 18 x 36 cm  
6 x PE-Beutel 26 x 46 cm  
10 x Baumwollbänder, 50 cm lang

##### Das Lebertransplantations-Set, bestehend aus:

3 x PE-Beutel 46 x 40 cm  
4 x PE-Beutel 12 x 26 cm  
12 x Baumwollbänder, 50 cm lang

	Datum	Region / Bereich / Abteilung	Name	Unterschrift
erstellt	25.11.2009	Region Nord-Ost	Conrad	
geprüft	24.02.2010	QMB	Heigel	
freigegeben	17.03.2010	Vorstand	Kirsie	

	<b>Verpackung und zum Transport bestimmte abdominale Organe</b>	Version: 0
	<b>K09-0-AA-035-0</b>	Gültig ab: 18.03.2010
		Seite: 2 von 7

## Verfahren

**Generell ist darauf zu achten, dass in allen Beuteln keine Luft vorhanden ist**

- Die Perfusionslösungen werden erst kurz vor der Organperfusion aus den Transportboxen genommen und zubereitet.
- Im ersten Verpackungsbeutel muss immer dieselbe Perfusionslösung eingefüllt werden, die zur Perfusion der Organe verwendet wurde.

### ➤ **Verpacken von Nieren, Pankreas (inklusive evtl. Gefäße) und Pankreas für Inselzellen**

- Die Nieren (Pankreas) werden im **1. Beutel** (bei kleinen Organen 13 x 26 cm, sonst 18 x 36 cm) jeweils mit 0,5 Liter gekühlter Perfusionslösung verpackt.
- Die Nieren (Pankreas) werden im **2. Beutel** (immer 26 x 46 cm) mit **2,0 Liter** 0,9%iger gekühlter NaCl-Lösung verpackt.
- Die Nieren (Pankreas) werden zusätzlich in einen **3. Beutel** (26 x 46 cm) verpackt.

### ➤ **Verpacken der Leber** (inklusive evtl. Gefäße)

- Die Leber wird im **1. Beutel** mit 1,0 Liter gekühlter Perfusionslösung verpackt.
- Die Leber wird im **2. Beutel** mit 2,0 Liter 0,9%iger gekühlter NaCl-Lösung verpackt.
- Die Leber wird zusätzlich in einem **3. Beutel** verpackt.

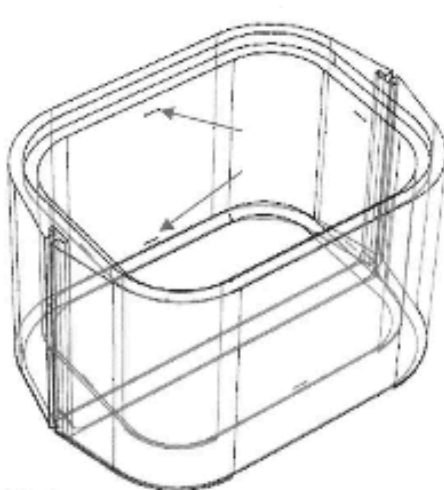
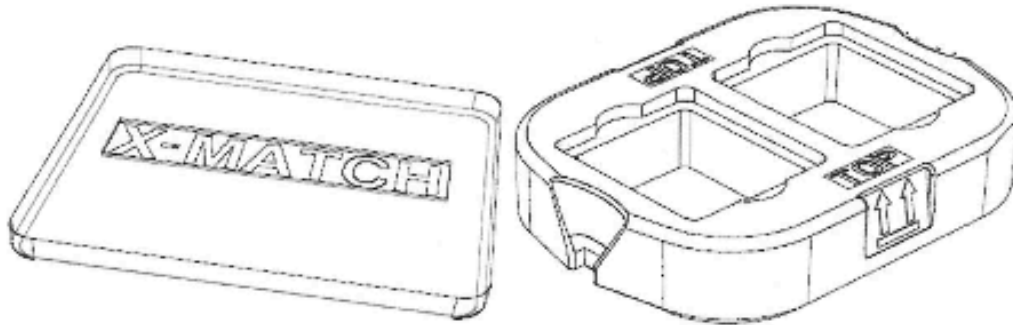
## Organbox:

- Das OTS wird bis zur **unteren Markierung** mit Crushed Ice befüllt bevor die verpackten Organe eingebracht werden. Danach wird das OTS bis zur **oberen Markierung** mit Crushed Ice aufgefüllt (s. Skizze Transportbox).
- Das Crossmatch-Material (Milzprobe, Serum- und EDTA-Röhrchen) ist in einer Tüte mit Vlies verpackt und wird in den separaten Fächern im Deckel untergebracht (Abb.: 1-2).
- Die X-Match Deckel (die Schrift muss gegeneinander stehen) einsetzen und jeweils zwei Sicherheitssiegel anbringen (Abb.: 4)
- Verkleben des OTS (Abb.: 5)
- Anbringen der vier Sicherheitssiegel vorne und hinten (Abb.: 5)
- Ausfüllen des „Human Organ for Transplant“ - Schilds und der erforderlichen Begleitpapiere (Organ Report, Sicherheitserklärung, Quality Form)
- Ankleben der Transporttasche
- Beim Verkleben des OTS ist darauf zu achten, dass die Transporttasche zugänglich bleibt (Abb.: 5).

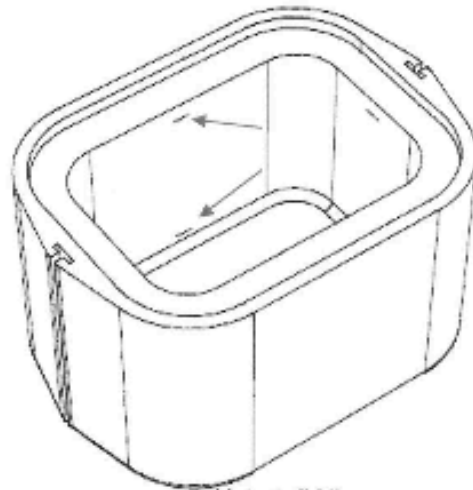


**Skizze Transportbox:**

Deckel



Unterteil Leber



Unterteil Niere

Maße:  
28 x 33 x 45  
(H x B x L)

<b>DSQ</b>	<b>Verpackung und zum Transport bestimmte abdominelle Organe</b>	Version: 0
	K09-0-AA-035-0	Gültig ab: 17.03.2010
		Seite: 4 von 7

Abb.: 1



Abb.: 2

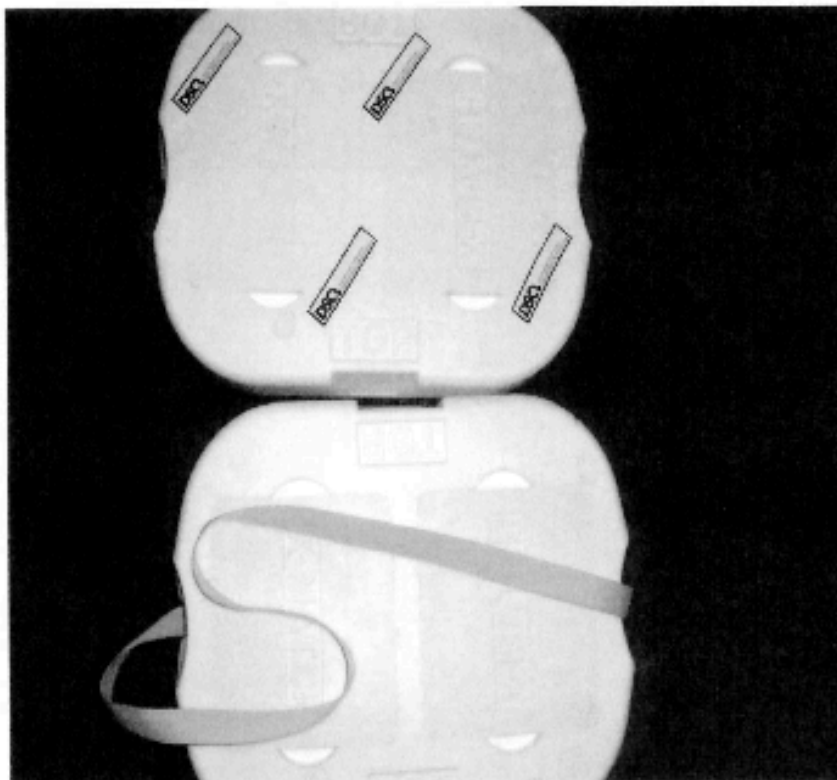


<b>DSQ</b>	<b>Verpackung und zum Transport bestimmte abdominelle Organe</b>	Version: 0
		Gültig ab: 17.03.2010
	K09-0-AA-035-0	Seite: 5 von 7

Abb.: 3



Abb.: 4



<b>DSO</b>	<b>Verpackung und zum Transport bestimmte abdominelle Organe</b>	Version: 0
	K09-0-AA-035-0	Gültig ab: 17.03.2010
		Seite: 6 von 7

Abb.: 5



#### Mitgelte Unterlagen

Human Organ for Transplant (K09-0-FB-170-x)  
Organ Report (K09-0-FB-019-x-ex und K09-0-FB-020-x-ex)  
Organ Quality Form (K09-0-FB-053-x-ex – K09-0-FB-055-x-ex)  
Sicherheitserklärung (K10-0-FB-035-x )  
Biologischer Stoff, „Sicherheitsverpackung“ (Tüte mit Vlies)  
Versandtaschen  
DSO-Sicherheitsiegel  
Transporte organisieren (K10\_PB\_0-x)

<b>DSQ</b>	<b>Verpackung und zum Transport bestimmte abdominelle Organe</b>	Version: 0
	<b>K09-0-AA-035-0</b>	Gültig ab: 17.03.2010
		Seite: 7 von 7

#### Änderungsliste

Revision	Datum	Beschreibung/Änderungsgrund
0	01.03.2010	Neuerstellung der AA und Aufnahme ins QM-System