



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

**“ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ”**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΗΛΙΑΣ ΒΑΡΖΑΚΗΣ
ΑΜ : 18678049**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ
ΤΙΤΛΟΣ: ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

ΑΘΗΝΑ 2022



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

DIVISION MEDICAL LABORATORIES

“EX-VIVO ORGAN PERFUSION”

DISSERTATION

ELIAS VARZAKIS

Candidate Number: 18678049

SUPERVISOR: NIKOLAOS THALASSINOS

TITLE: ASSISTANT PROFESSOR

ATHENS 2022

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι εξεταστική επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	Θαλασσινός Νικόλαος	Επίκουρος Καθηγητής	
2.	Ανθούλη- Αναγνωστοπούλου Φραγκίσκη	Καθηγήτρια	
3.	Παπαγιώργης Πέτρος	Λέκτορας	

The graduate thesis was successfully examined by the following examination committee:

A/a	FULL NAME	ACADEMIC DEGREE/STATUS	DIGITAL SIGNATURE
1.	Thalassinos Nikolaos	Assistant Professor	
2.	Anthouli- Anagnostopoulou Frangkiski	Professor	
3.	Papagiorgis Petros	Lecturer	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Ηλίας Βαρδάκης.....
του Αιγίου....., με αριθμό μητρώου 18678049..... φοιτητής/~~α~~ του
Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, της Σχολής Επιστημών Ψείας... του
Τμήματος Βιολογικών Επιστημών δηλώνω υπεύθυνα ότι: «Είμαι συγγραφέας
αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα
για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην
εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή
λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με
πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό,
συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το
διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα
αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και
του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί
ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/η Δηλών/~~α~~



Περίληψη

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η καταγραφή των νεότερων δεδομένων που αφορούν την συντήρηση μοσχευμάτων με τη χρήση συσκευών εξωσωματικής κυκλοφορίας. Αρχικά, συνοψίζεται η ιστορία των μεταμοσχεύσεων οργάνων καθώς και της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Κατόπιν, αναλύονται οι διαθέσιμες τεχνικές συντήρησης των οργάνων εκτός σώματος μία εκ των οποίων είναι η κλασική μέθοδος στον πάγο και δύο οι οποίες κάνουν χρήση εξωσωματικών συσκευών σε διαφορετικές θερμοκρασίες. Εν συνεχεία, παρουσιάζονται διεξοδικά οι συσκευές, τα αποτελέσματα των πιο πρόσφατων κλινικών δοκιμών και οι προοπτικές της εξωσωματικής κυκλοφορίας για τα τρία βασικά όργανα ,πνεύμονες, καρδιά και ήπαρ. Τέλος ανακεφαλαιώνεται το περιεχόμενο της εργασίας με τον επίλογο και παρατίθεται η βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε για την εκπόνηση της διπλωματικής.

Λέξεις-Κλειδιά : εξωσωματική κυκλοφορία , μεταμόσχευση , νορμοθερμική , υποθερμική , έγχυμα , πνεύμονες , καρδιά , ήπαρ

Abstract

The purpose of this dissertation is to record the latest data related to the preservation of organs using extracorporeal circulation. First, the history of organ transplants and perfusion is summarized. Then, the available techniques of organ preservation , which are the static cold storage and two more that use extracorporeal circulation in different temperatures , are analyzed . Next, the devices, the results of the most recent clinical trials and the future prospects of ex-vivo organ perfusion for the three main organs, lungs, heart and liver are presented in detail. Finally, the contents of the thesis are summarized and the references used for the elaboration of the dissertation are cited.

Keywords: extracorporeal circulation , transplantation , normothermic, hypothermic ,
perfusate , lungs , heart , liver

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	5
Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
Συνομογραφίες	9
Ιστορική αναδρομή στις μεταμοσχεύσεις οργάνων.....	11
Ανάπτυξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας	18
19ος αιώνα : Τα πρώτα βήματα	18
20ος αιώνας : Τελειοποίηση και ενσωμάτωση στην κλινική πράξη	23
21ος αιώνας: Εξελίξεις και μία υποσχόμενη εφαρμογή της εξωσωματικής.....	29
Εξωσωματικές τεχνικές συντήρησης	30
Εισαγωγή	30
Ψυχρή αποθήκευση(SCS)	30
Υποθερμική εξωσωματική κυκλοφορία(HMP)	32
Νορμοθερμική εξωσωματική κυκλοφορία(NMP)	34
Συντήρηση πνευμόνων με εξωσωματική κυκλοφορία (EVLP)	36
Εισαγωγή	36
Συσκευές και πρωτόκολλα.....	37
Κλινικές δοκιμές	44
Κριτήρια επιλογής πνευμόνων για EVLP και αξιολόγηση	45
Δυνατότητες της EVLP.....	46
Συντήρηση καρδιάς με εξωσωματική κυκλοφορία (EVHP).....	49
Εισαγωγή	49
Συσκευές.....	50
HMP	50
NMP	51
Κλινικές δοκιμές	54
HMP	54
NMP	54
Δυνατότητες EVHP.....	56
Συντήρηση ήπατος με εξωσωματική κυκλοφορία(Ex-vivo Liver Perfusion).....	59
Συσκευές.....	59
Κλινικές δοκιμές	62
HMP	62
NMP	66
Σταδιακή μηχανική κυκλοφορία.....	70
Δυνατότητες της συντήρησης ήπατος με εξωσωματική κυκλοφορία.....	70
Επίλογος	72
Βιβλιογραφία:.....	73

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
SCS	Static cold storage	Στατική ψυχρή αποθήκευση
HMP	Hypothermic machine perfusion	Υποθερμική μηχανική (εξωσωματική) κυκλοφορία
NMP	Normothermic machine perfusion	Νορμοθερμική μηχανική (εξωσωματική) κυκλοφορία
IRI	ischemic reperfusion injury	τραυματισμό ισχαιμικής επαναιμάτωσης
ROS	Reactive oxygen species	Δραστικές μορφές οξυγόνου
HES	hydroxyethyl starch	υδροξυαιθυλ-άμυλο
UW	University of Wisconsin	Πανεπιστήμιο του Γουισκόνσιν
HTK	Histidine-tryptophan-ketoglutarate	ιστιδίνης-τρυπτοφάνης-κετογλουταρικού
EVLP	Ex-vivo lung perfusion	Συντήρηση πνευμόνων με εξωσωματική κυκλοφορία
CIT	cold ischemic time	κρύος ισχαιμικός χρόνος
EVHP	Ex-vivo heart perfusion	Συντήρηση καρδιάς με εξωσωματική κυκλοφορία
ECMO	extracorporeal membrane oxygenator	εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης
PaO ₂ :FiO ₂	arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen	Αρτηριακή μερική πίεση οξυγόνου προς συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα
PEEP	Positive End Expiratory Pressure	Θετική τελική εκπνευστική πίεση
PO ₂	Oxygen pressure	πίεση του αερίου οξυγόνου στο αίμα
PVR	pulmonary vascular resistance	πνευμονική αγγειακή αντίσταση
DCD	donor after cardiac death	Δότες μετά από καρδιακό θάνατο

Αγγλική ορολογία		Ελληνική ορολογία
DBD	Donor after brain death	Δότες μετά από εγκεφαλικό θάνατο
PGD	Primary graft dysfunction	Πρωτογενής δυσλειτουργία του μοσχεύματος
EAD	Early allograft dysfunction	Πρώιμη δυσλειτουργία του μοσχεύματος
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction	Χρόνια δυσλειτουργία των πνευμονικών μοσχευμάτων
LVEF	Left ventricular ejection fraction	Κλάσμα εκτίναξης αριστερής κοιλίας
CAD	Coronary artery disease	Νόσος στεφανιαίων αρτηριών
(L)VAD	(left) ventricular assist device	Συσκευή υποβοήθησης της (αριστερής) κοιλίας
HOPE	Hypothermic oxygenated machine perfusion	Υποθερμική εξωσωματική κυκλοφορία με παροχή οξυγόνου
D-HOPE	Dual-Hypothermic oxygenated machine perfusion	Διπλή υποθερμική εξωσωματική κυκλοφορία με παροχή οξυγόνου
HLS	Hospital length of stay	Διάρκεια νοσηλείας
ECD	Extended criteria donors	Δότες διευρυμένων κριτηρίων
POD	Post operative day	Μετεγχειρητική ημέρα
pSCS-NMP	Post static-cold storage-normothermic machine perfusion	Νορμοθερμική εξωσωματική κυκλοφορία κατόπιν περιόδου στατικής ψυχρής αποθήκευσης
COR	Controlled oxygenated rewarming	Ελεγχόμενη οξυγονωμένη επαναθέρμανση
AST	aspartate aminotransferase	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
ALT	alanine aminotransferase	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
PNF	Primary non-function	Πρωτογενής μη λειτουργία
PRS	Post reperfusion syndrome	Σύνδρομο επαναιμάτωσης

Ιστορική αναδρομή στις μεταμοσχεύσεις οργάνων

Εναρκτήριο σημείο θεωρείται το 1902 όταν ο Γάλλος επιστήμονας και χειρουργός Alexis Carrel επιδεικνύει τη σύνδεση των αιμοφόρων αγγείων ώστε να καταστεί έτσι εφικτή για πρώτη φορά η μεταμόσχευση οργάνων. Η αφορμή για την ενασχόληση του Carrel με αυτό το αντικείμενο υπήρξε ο θάνατος του Προέδρου της Γαλλικής Δημοκρατίας μετά από μία επίθεση με μαχαίρι η οποία του προκάλεσε μαζική εσωτερική αιμορραγία λόγω διατομής των μεγάλων κοιλιακών φλεβών και κυρίως της πυλαίας. Οι θεράποντες χειρουργοί δεν είχαν κάποια μέθοδο ώστε να συνδέσουν τα αγγεία ενώ ο Carrel επέμενε πως η ζωή του προέδρου θα είχε σωθεί εάν αυτό ήταν εφικτό. [1]

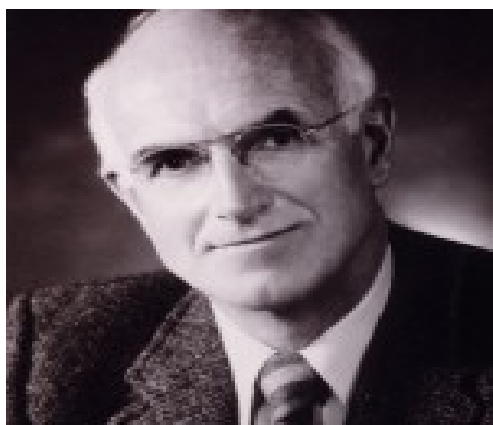
Ξεκίνησε λοιπόν να αναζητά τρόπους με τους οποίους θα μπορούσε να επιτύχει κάτι τέτοιο γνωρίζοντας βέβαια ότι πολλοί το είχαν προσπαθήσει ανεπιτυχώς πριν από αυτόν. [1] Βέβαια, ήταν ενήμερος για τη δουλειά του Matthieu Jaboulay στο ίδιο νοσοκομείο της Λυών, ο οποίος είχε αναπτύξει επιτυχώς πειραματικές τεχνικές για την αποκατάσταση μιας διατμημένης καρωτίδας. Παρ'όλα αυτά η συγκεκριμένη τεχνική δεν λειτουργούσε για τα μικρά αιμοφόρα αγγεία. [2] Αξίζει να αναφερθούν τα ονόματα κάποιων επιστημόνων των οποίων την έρευνα χρησιμοποίησε ο Carrel για να τελειοποιήσει την τεχνική του και αυτοί είναι οι Emil Adolf von Behring, Iwan Petrovich Pavlov, Ilyich Mechnikov, Paul Ehrlich και Emil Theodor Kocher. Λόγω του σπουδαίου αυτού έργου του ο Carrel έλαβε το βραβείο Nobel το 1912. [1]



Alexis Carrel 1873-1944 (φωτογραφία του 1907 από τη συλλογή του Αμερικανικού χειρουργικού συλλόγου)

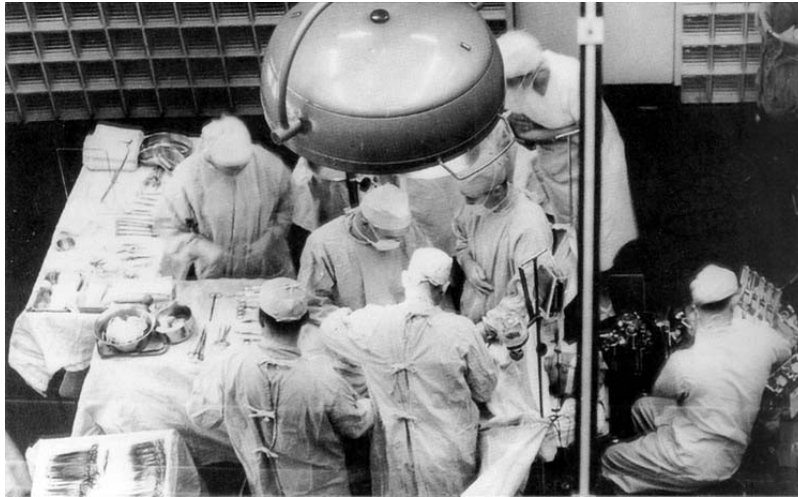
Το 1905 πραγματοποιείται η πρώτη αναφερόμενη μεταμόσχευση κερατοειδούς στο Olmutz της Μοραβίας(Τσεχία). Ο Dr Eduard Zirm έκανε την επέμβαση σε έναν 45χρονο εργάτη που τυφλώθηκε μετά από ένα εργατικό ατύχημα.Με αυτή την επέμβαση μπόρεσε να ξαναδει ύστερα από λίγες ώρες και ξαναβρήκε μέρος της όρασής του για το υπόλοιπο της ζωής του.[3]

Ορόσημο αποτελεί το έτος 1954 στο οποίο καταγράφεται για πρώτη φορά επιτυχημένη επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρού από τον Dr Joseph Murray στο νοσοκομείο Brigham στη Βοστώνη της Μασαχουσέτης.Ο Dr Murray χρησιμοποίησε ως δότη τον μονοζυγωτικό δίδυμο του ασθενή και είχε χειρουργική βοήθεια από τους Daniel Pugh, John Rowbotham και Edward B Gray.Η επέμβαση διήρκεσε 5.30 ώρες και ο ασθενής επιβίωσε 8 χρόνια με το μόσχευμα.[4]Τα επόμενα δύο χρόνια, η χειρουργική ομάδα του Brigham μεταμόσχευσε επιτυχώς 7 ζεύγη πανομοιότυπων διδύμων συμπεριλαμβανομένων και μιας νεαρής γυναίκας,την Edith Helm, η οποία γέννησε μία κόρη δύο χρόνια αργότερα και έτσι έγινε η πρώτη παραλήπτρια νεφρού που έφτασε σε τελειόμηνη εγκυμοσύνη. Η Edith Helm κατέχει σήμερα το ρεκόρ για τη μεγαλύτερη διάρκεια λειτουργικής μεταμόσχευσης αφού πέθανε το 2011 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δηλαδή επιβίωση του μοσχεύματος 55 ετών.[5]Η συγκεκριμένη επέμβαση έχει σώσει έκτοτε χιλιάδες ζωές ανα τον κόσμο και είναι σήμερα η πιο συχνή μεταμόσχευση μεμονωμένου οργάνου που πραγματοποιείται.Για αυτή του τη συνεισφορά δώθηκε στον Murray το Nobel της Ιατρικής το 1990.[6]



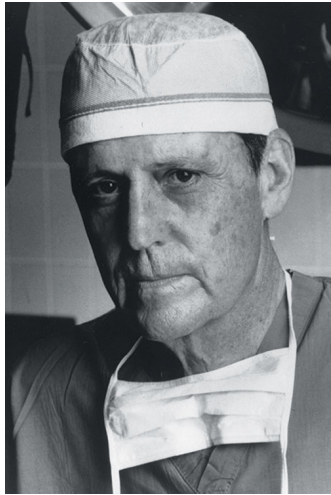
Joseph Murray(1919-2012)

(Κέντρο για την Ιστορία της Ιατρικής/Βιβλιοθήκη Κάουντγουευ/Χάρβαρντ)



Joseph Murray (τρίτος από αριστερά), εκτελώντας την πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού στο νοσοκομείο Peter Bent Brigham, Βοστώνη, MA, 23 Δεκεμβρίου 1954(Κέντρο για την Ιστορία της Ιατρικής/Βιβλιοθήκη Κάουντγουεν/Χάρβαρντ)

Το 1963 δοκιμάζεται η πρώτη μεταμόσχευση ήπατος στον κόσμο από τον Dr Thomas Starzl στο Ντένβερ του Κολοράντο. Ο ασθενής ήταν ένα αγόρι 3 ετών με ατρησία των χοληφόρων όμως πέθανε κατά τη διάρκεια της επέμβασης λόγω διαταραχής της πήξης και μη ελεγχόμενης αιμορραγίας. Οι επόμενες προσπάθειες είχαν και αυτές αποθαρρυντικές εκβάσεις καθώς κανένας ασθενής δεν επιβίωσε περισσότερο από 23 ημέρες στις πρώτες 5 μεταμοσχεύσεις ήπατος που έγιναν.[7] Παρ' όλα αυτά ο Dr Starzl επίμονος στην προσπάθεια του να τα καταφέρει συνέχισε να αναπτύσσει σταδιακά αρχές και τεχνικές που εν τέλει κατέστησαν δυνατή τη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε ασθενείς με μεταμόσχευμένο ήπαρ και χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα. Έτσι κατόρθωσε το 1967 την πρώτη πραγματικά επιτυχημένη μεταμόσχευση ήπατος που πραγματοποιήθηκε σε έναν ασθενή με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνο και ο οποίος επέζησε για περισσότερο από 1 χρόνο με διατήρηση της ηπατικής λειτουργίας. Ο θάνατος του προήλθε λόγω υποτροπής της νόσου.[8]



Thomas Starzl 1926-2017/Φωτογραφία του 1991 λίγο πριν τη συνταξιοδότηση του
(φωτογραφία από το Πανεπιστήμιο του Πίτσμπουργκ)

Την ίδια χρονιά με την πρώτη προσπάθεια του Dr Starzl στη μεταμόσχευση ήπατος διαδραματίστηκε και η πρώτη μεταμόσχευση πνεύμονα από τον Dr James Hardy στο πανεπιστήμιο του Μισισίπι(1963).Ο λήπτης είχε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), αλλά ήταν υποψήφιος για διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα και νεφρικής ανεπάρκειας.[9]]Επιβίωσε 18 ημέρες και λόγος για τον θάνατό του ήταν η νεφρική ανεπάρκεια και όχι η απόρριψη του μοσχέυματος αφού κατά την αυτοψία φάνηκε ο καλός αερισμός και λειτουργία του πνεύμονα.[10]



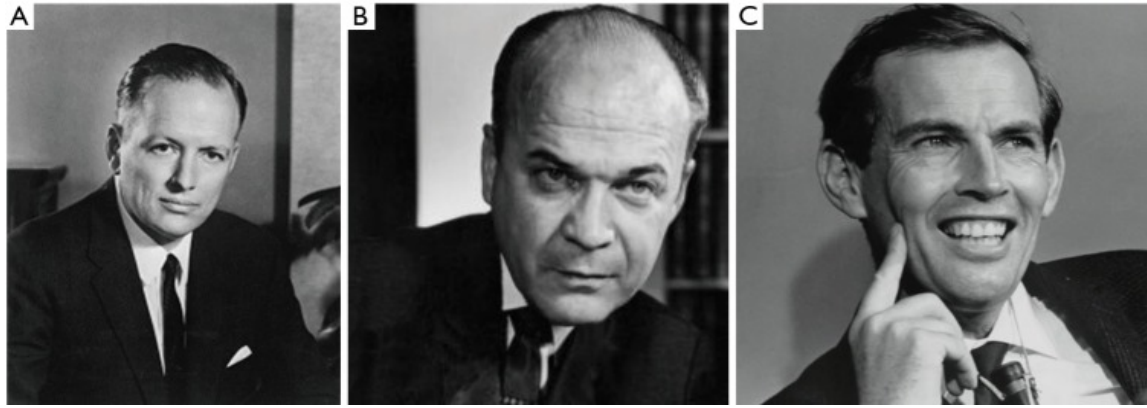
James Hardy 1918-2003(Αρχείο Πανεπιστημίου του Μισισίπι)

Το 1966 πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος από τον Kelly WD σε δύο ασθενείς με νεανικό σακχαρώδη διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια.Το μεταμοσχευμένο πάγκρεας είχε λειτουργικότητα μόνο 6 ημέρες στον

πρώτο ασθενή αλλά στον δεύτερο παρατηρήθηκε λειτουργία του οργάνου για παραπάνω από 4 μήνες. Παρ'όλα αυτά δεν έγινε δυνατή η απαλλαγή από την ανάγκη για χορήγηση ινσουλίνης.[11]

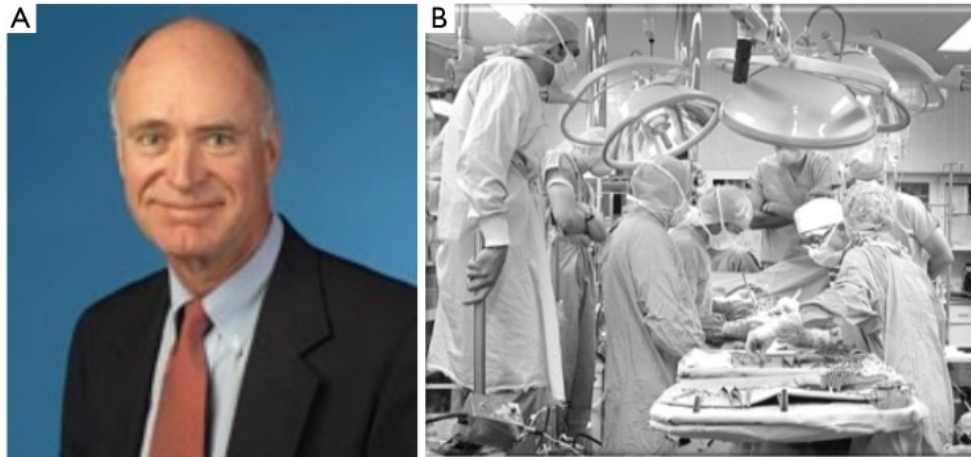
Ένα χρόνο μετά, το 1967, πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς στη Νότια Αφρική από τον Dr Christian Barnard. Ο Louis Washkansky έλαβε την καρδιά μιας νεαρής γυναίκας αφού αυτή έμεινε εγκεφαλικά νεκρή κατόπιν ατυχήματος. Ο Louis πέθανε από πνευμονία 18 ημέρες μετά την επέμβαση αλλά αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι η μεταμόσχευση καρδιάς ήταν δυνατή.[12]

Ένα χρόνο αργότερα το 1968 έγινε η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα (HLT_x) από τον Dr Denton Cooley στο Χιούστον του Ντάλας σε ένα 2,5 μηνών κοριτσάκι με σοβαρή πνευμονική υπέρταση, με ανωμαλία του κολποκοιλιακού σωλήνα, πνευμονική υπέρταση και πνευμονία [13]. Το παιδί επανεγχειρήθηκε λόγω αιμορραγίας και πέθανε 14 ώρες μετά τη μεταμόσχευση. Ο Walton Lillehei επιχείρησε την δεύτερη αντίστοιχη μεταμόσχευση (HLT_x) το 1969, σε έναν 43χρονο ασθενή με εμφύσημα και πνευμονική υπέρταση. Ο ασθενής επέζησε 8 ημέρες και πέθανε από πνευμονία [14]. Η τρίτη HLT_x έλαβε μέρος τον Ιούλιο του 1971 στο Κέιπ Τάουν της Νότιας Αφρικής από τον ήδη γνωστό, για την πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς, Christian Barnard [15]. Ο ασθενής πέθανε την 23η μετεγχειρητική ημέρα με βρογχοπλευρικό συρίγγιο στη δεξιά πλευρά. Ο Μπάρναρντ έκανε πνευμονεκτομή σε αυτή την πλευρά, αλλά τελικά επήλθε θανατηφόρα σηψαιμία. Συνολικά μεταξύ των ετών 1963 και 1978 είχαν μεταμοσχευθεί περίπου 38 πνεύμονες, λοβοί ή HLT_x, χωρίς όμως καμία να παρουσιάζει μακροπρόθεσμη επιτυχία [16]. Μόνο ένας ασθενής πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο το 1968 [16] και μόνο εννέα έζησαν περισσότερο από δύο εβδομάδες [17]. Η συντριπτική πλειοψηφία πέθανε την τρίτη μετεγχειρητική εβδομάδα από διαταραχή της βρογχικής αναστόμωσης.[9]



Τρεις πρωτοπόροι της μεταμόσχευσης καρδιάς-πνεύμονα. (Α) Denton Cooley, Χιούστον, Τέξας, 1968 (εικόνα διαθέσιμη στη διεύθυνση http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/pioneering_heart_surgeon_denton_a_c_ooley_dies_at_96). (Β) Walton Lillehei, Πανεπιστήμιο της Μινεσότα, Μινεάπολη, 1969 (εικόνα διαθέσιμη στη διεύθυνση <http://www.thefamouspeople.com/profiles/clarence-walton-lillehei-5381.php>). (Γ) Christian Barnard, Νοσοκομείο Grote Schuur, Κέιπ τάουν, Νότια Αφρική, 1971 (εικόνα διαθέσιμη στη διεύθυνση <https://alchetron.com/Christiaan-Barnard-750845-W>).

Η λύση δόθηκε στις 9 Μαρτίου του 1981 στο Στάνφορντ από μία ομάδα με επικεφαλή τον Dr Bruce Reitz χάρη στη βελτιωμένη χειρουργική τεχνική και τη χρήση κυκλοσπορίνης. Η ασθενής ήταν μία γυναίκα 45 ετών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (PPH). Υπέστη δύο επεισόδια οξείας απόρριψης που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς, με την καλή λειτουργία των πνευμόνων να διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα και συγκεκριμένα 5 χρόνια [18][19]. Δύο ακόμη ασθενείς υποβλήθηκαν στην ίδια επέμβαση κατά τους επόμενους 4 μήνες [20].



Η πρώτη μακροπρόθεσμη επιτυχία μετά τη μεταμόσχευση ανθρώπινης καρδιάς-πνεύμονα πραγματοποιήθηκε από τον Bruce Reitz και τους συνεργάτες του στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ, Palo Alto, Καλιφόρνια, στις 9 Μαρτίου 1981 (34). (A) Bruce Reitz; (B) λήψη φωτογραφίας στο χειρουργείο κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης. (εικόνες Ιατρικής του Στάνφορντ διαθέσιμες στη διεύθυνση <https://twitter.com/StanfordMed/status/707709259778269184>).

Η πρώτη μεταμόσχευση πνεύμονα που αναφέρθηκε και έγινε από τον James Hardy το 1963 πραγματοποιήθηκε με πνευμονικό μόσχευμα προερχόμενο από δότη που πέθανε μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [21]. Ο πνεύμονας του δότη επομένως υποβλήθηκε αρχικά σε μια περίοδο θερμής ισχαιμίας πριν από την τοπική ψύξη. Μετά την αποδοχή των κριτηρίων του Χάρβαρντ για τον εγκεφαλικό θάνατο [22], εγκαταλείφθηκε σε μεγάλο βαθμό η πρακτική της χρήσης οργάνων από δότες που πεθαίνουν από καρδιακή ανακοπή (DCD's). Αυτό άλλαξε το 2001 όταν ο Stig Steen στο Λουντ της Σουηδίας ανέφερε μια αξιοσημείωτη περίπτωση μεταμόσχευσης μεμονωμένου πνεύμονα (SLTx) από μη ελεγχόμενο νεκρό δότη στον οποίον είχε πάψει να λειτουργεί το κυκλοφορικό σύστημα (DCD). Μετά από εξωσωματική κυκλοφορία για λειτουργική αξιολόγηση του μοσχεύματος η επέμβαση έγινε κανονικά και στέφθηκε με επιτυχία [23]

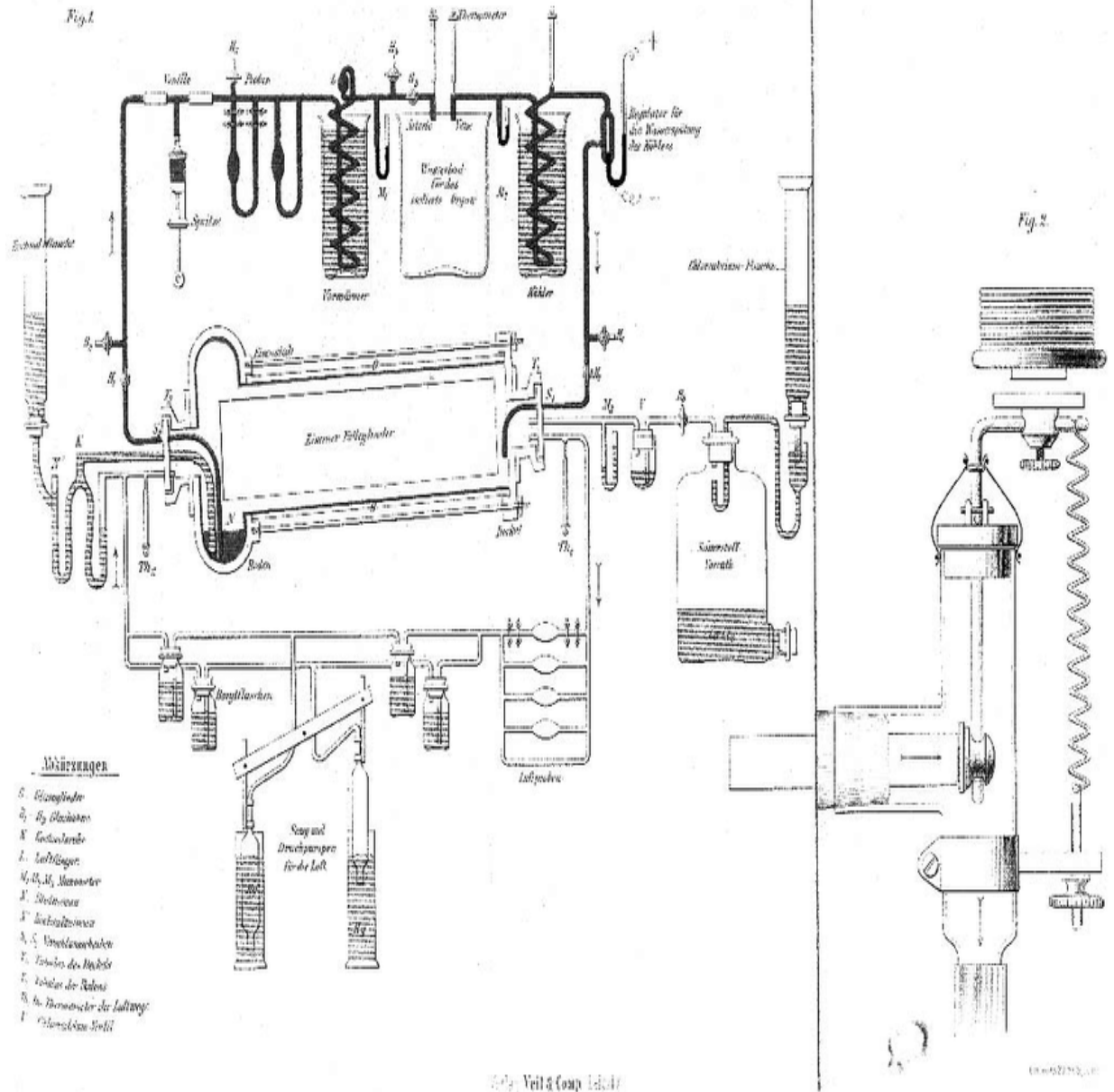
Ανάπτυξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας

19ος αιώνα : Τα πρώτα βήματα

Υπήρχαν από τις αρχές του 1800 κάποιες θεωρίες και ιδέες για το πως θα μπορούσε να λειτουργήσει μία κυκλοφορία του αίματος χωρίς την ύπαρξη καρδιάς και πνευμόνων. Μάλιστα έγιναν τότε και κάποια πειράματα, τα οποία έδειχναν πως το αρτηριακό αίμα είναι πιο αποτελεσματικό στο να επιφέρει μυϊκές συσπάσεις απ'ότι το φλεβικό σε κουνέλια και εγκληματίες οι οποίοι είχαν απαγχωνιστεί, από τους James Phillips Kay(1828) και Eduard Brown-Séguard(1858) αντιστοίχως.[24]Καίριο όμως σημείο στην ιστορία της εξωσωματικής κυκλοφορίας το οποίο θα λέγαμε πως είναι η αφετηρία θεωρείται το έτος 1882 όταν ο Waldemar von Schröder στο Στρασβούργο κατασκεύασε τον πρώτο οξυγονωτή με φυσαλίδες[25].Σε αυτόν εισαγόταν αέρας σε μια δεξαμενή φλεβικού αίματος,δηλαδή μη οξυγονωμένου,οπότε η επακόλουθη αύξηση της πίεσης στη δεξαμενή εξανάγκαζε το οξυγονωμένο πλέον αίμα σε μία άλλη δεξαμενή.Η νέα δεξαμενή η οποία περιείχε οξυγονωμένο αίμα στη συνέχεια διοχέτευε το περιεχόμενο της σε ένα απομονωμένο όργανο.Με αυτόν τον τρόπο το όργανο τροφοδοτούταν συνεχώς με οξυγόνο και δεν ισχαιμούσε.[24]Παρ'όλα αυτά προβλήματα ήταν ήδη εμφανή αφού λόγω της πίεσης του παρεχόμενου αέρα πολύ συχνά υπήρχε άφρισμα του αίματος.[25]Για αυτόν τον λόγο από τον επόμενο χρόνο(1883) ο M.Abeles χρησιμοποίησε,έχοντας στην κατοχή του μία συσκευή κατασκευασμένη από τον Schröder,καθαρό οξυγόνο.[26]

Δύο χρόνια έπρεπε να περάσουν για τη δημιουργία του πρώτου ολοκληρωμένου κλειστού κυκλώματος,το έτος 1885,από τους Max von Frey και Max Gruber στο Ινστιτούτο Φυσιολογίας της Λειψίας.Μέχρι τη συγκεκριμένη εφεύρεση η οποία αποτέλεσε σταθμό στην ανάπτυξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας οι προαναφερθείσες μέθοδοι απαιτούσαν διακοπή της άντλησης του αίματος από το όργανο ώστε να μπορέσει να αιματωθεί σταδιακά και να μεταφερθεί στην “αρτηριακή” δεξαμενή.Η νέα αυτή συσκευή,λοιπόν,χρειαζόταν κάποιο μηχανισμό αντλίας αφού η βαρύτητα και η αλλαγή του ύψους του δοχείου δεν επαρκούσαν.[27,28]Αυτόν το ρόλο αντλίας διαδραμάτιζε μία σύριγγα χωρητικότητας

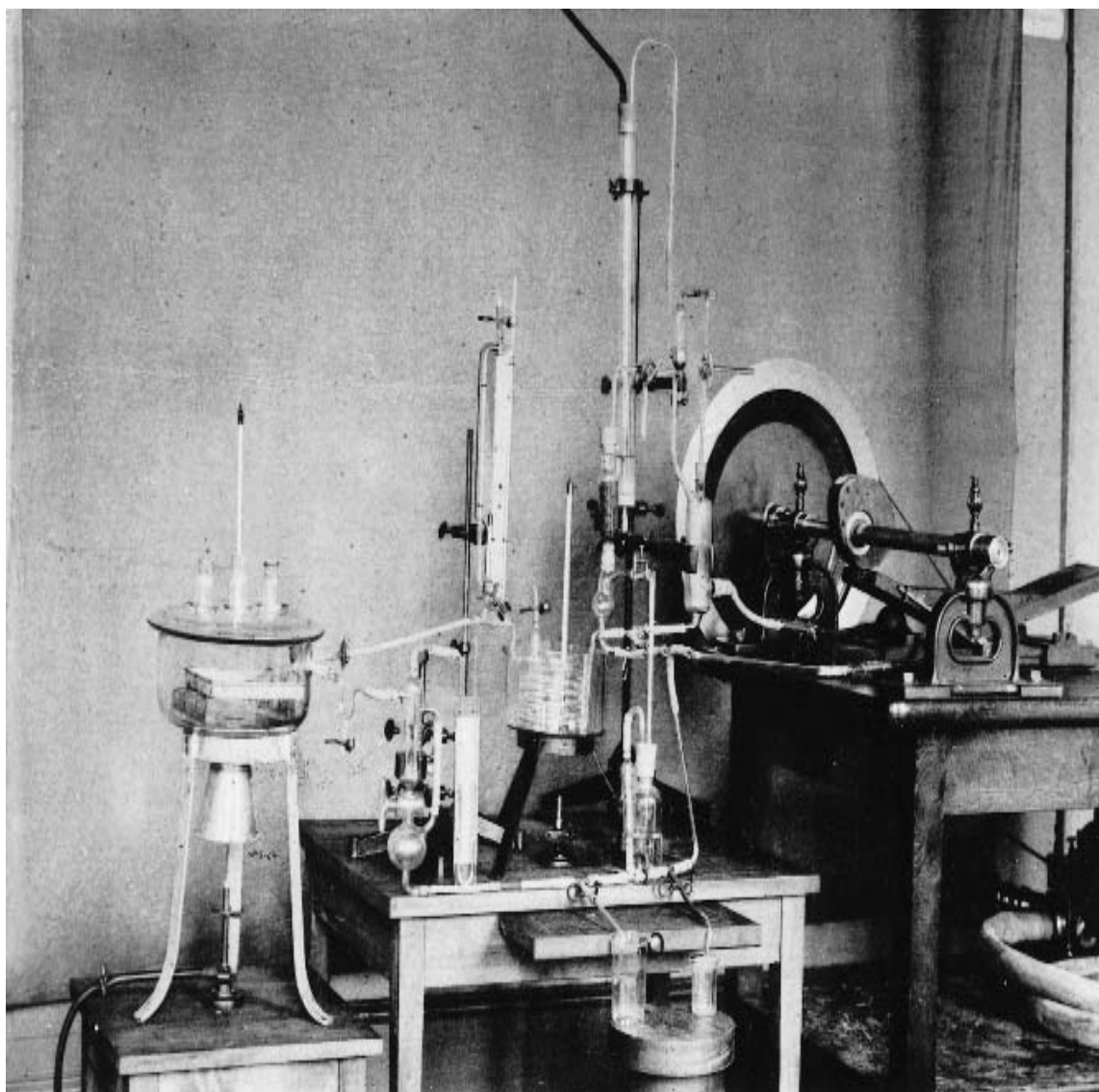
10ml η οποία κινούταν μηχανικά και προσομοίαζε τη λειτουργία της καρδιάς. Όπως και με τις σύγχρονες συσκευές εξωσωματικής κυκλοφορίας το σύστημα απαρτιζόταν από βαλβίδες,θερμαντήρα του αίματος, όργανα μέτρησης πίεσης και θερμοκρασίας καθώς και δειγματοληπτικές θυρίδες.Το πιο σημαντικό όμως σημείο της ήταν ο “τεχνητός πνεύμονας” ο οποίος δεν χρησιμοποιούσε τη μέθοδο φυσαλίδας που είχε αναπτύξει ο von Schröder αλλά τη μέθοδο φιλμ η οποία ήταν μια πρωτοπορία των ίδιων των κατασκευαστών.Σε αυτήν το αίμα περνούσε διαμέσου μιάς λεπτής μεμβράνης(φιλμ) μέσα από ένα θάλαμο με οξυγόνο ο οποίος περιστρεφόταν.[29]Με αυτήν τη συσκευή οι δύο επιστήμονες προσπάθησαν να διατηρήσουν το κάτω μέρος του σώματος ενός σκύλου και να μετρήσουν σε αυτό την κατανάλωση οξυγόνου καθώς και τη συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα.[30]



Η αναπνευστική συσκευή των von Frey και Gruber (1885), πρόγονος των σημερινών μηχανημάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ένα κλειστό κύκλωμα το οποίο περιέχει έναν οξυγονωτή φιλμ (G), που τροφοδοτείται με οξυγόνο μέσω μιας βαλβίδας (V) και μια συσκευή μέτρησης πίεσης αερίου (M3). Η κυκλοφορία διατηρείται από μια μηχανικά κινούμενη σύριγγα των 10ml και βαλβίδες. Το αίμα θερμαίνεται πρίν και ψύχεται μετά τη διέλευση από το όργανο που αιματώνεται με τη συσκευή. Μια παγίδα αέρος (L) προστατεύει το όργανο από τις εμβολές αερίων.[29]

Ένας Γερμανός γιατρός, ο Carl Jacoby, θεώρησε πως η συσκευή αυτή των von Frey και Gruber ήταν πολύ ακριβή και η χρήση της περίπλοκη. Για τον λόγο αυτό, το 1890, κατασκεύασε μια δικιά του στο Στρασβούργο την οποία ονόμασε «Hematisator» δηλαδή αιμοποιητή.[31] Η τεχνική οξυγόνωσης που χρησιμοποίησε ήταν παρόμοια με αυτή του von Schröder και έτσι, για πρώτη φορά, η αρχή του οξυγονωτή με φυσαλίδες ενσωματώθηκε σε ένα κλειστό σύστημα κυκλοφορίας. Πίστευε ότι όσο περισσότερο τελειοποιείται η μέθοδος της τεχνητής αιμάτωσης τόσο καλύτερα επιτυγχάνεται η τροφοδοσία του οργάνου με αίμα υπό τις ίδιες συνθήκες όπως στο σώμα και έτσι διατηρείται καλύτερα η ζωτικότητα του. Συνεπώς, θεωρούσε πως αυτό θα έδινε μια καλύτερη εικόνα στις εξετάσεις και πιο ακριβή αποτελέσματα. Με τη βοήθεια αυτής της συσκευής μια αδιάκοπη ροή αίματος μπόρεσε να εδραιωθεί και να συντηρήσει ένα νεφρό χοίρου. Όπως και με το σύστημα των von Frey και Gruber, δόθηκε μεγάλη σημασία στην παλμική ροή του αίματος ώστε να είναι παρόμοια με αυτή της φυσιολογικής κυκλοφορίας. Η αντλία, όμως, του Jacoby σε αντίθεση με την προηγούμενη συσκευή αποτελούνταν από ένα λαστιχένιο μπαλόνι το οποίο συμπιεζόταν ρυθμικά ανάμεσα σε δύο πλάκες.[29] Αυτή η μορφή αντλίας υιοθετήθηκε αργότερα και από τους Embley, Martin [32] και Neubauer, Groß [33] οι οποίοι δημιούργησαν τα δικά τους κλειστά κυκλώματα.

Το 1895 ο Jacoby τροποποίησε τη λειτουργία της συσκευής του με σκοπό να τη φέρει ακόμη πιο κοντά στον ανθρώπινο οργανισμό. Χρησιμοποίησε έναν υγιή πνεύμονα ως τρόπο οξυγόνωσης του αίματος [34] και έτσι μπορούσε να γίνει με φυσιολογικό τρόπο η ανταλλαγή των αερίων. Αυτό προϋπόθετε τη διπλή διατήρηση του οργάνου που χρειαζόταν για τα πειράματα αλλά και του πνεύμονα. Παρ' όλα αυτά πολλοί επιστήμονες χρησιμοποίησαν αυτή τη μέθοδο τα χρόνια που ακολούθησαν. Επίσης άλλη μία καινοτομία του Jacoby ήταν η χρήση του πεπτιδίου ιρουδίνης (“hirudin”) ως αντιπηκτικό του αίματος το οποίο αποσπούσε απο βδέλλες. Προηγουμένως σχεδόν όλα τα επιστημονικά πειράματα της εξωσωματικής γίνονταν με αίμα στο οποίο είχε αφαιρεθεί το ινωδογόνο.[29]



Φωτογραφία της συσκευής που σχεδιάστηκε από τον Jacoby (1890).[29]

20ος αιώνας : Τελειοποίηση και ενσωμάτωση στην κλινική πράξη

Ο Charles A. Lindbergh ήταν αυτός ο οποίος συνέχισε την εξέλιξη, ένας αεροπόρος ο οποίος είχε γίνει διάσημος για την διάσχυση του Ατλαντικού χωρίς στάση με το αεροπλάνο του στις 20 και 21 Μαΐου 1927, που επίσης διεξήγαγε έρευνα για τρόπους παράκαμψης της καρδιάς. Αφορμή για την ενασχόληση του αυτή στάθηκε η νόσος της κουνιάδας του η οποία είχε να κάνει με τη μητροειδή βαλβίδα. Για να αποδείξουν ότι απομονωμένα όργανα ήταν σε θέση να επιβιώσουν όταν αιματωθούν με θεραπευτικό διάλυμα, ο Lindbergh μαζί με τον Alexis Carrel στο New York Rockefeller Institute ανέπτυξαν ένα δικό τους σύστημα οξυγόνωσης [35,36]. Σε δημοσιεύσεις του έτους 1935, ο Carrel και ο Lindbergh περιέγραψαν το μοντέλο τους, που επέτρεψε σε ένα όργανο να διατηρηθεί έξω από το σώμα, με τη φράση «συνειδητοποιώντας για πρώτη φορά την έννοια του Le Gallois». Ο Le Gallois (1770–1814) ήταν ένας Γάλλος ιατρός, συμπατριώτης τους Carrel και ένας από τους πρώτους που πρότειναν την ιδέα της εξωσωματικής κυκλοφορίας για τη διατήρηση των οργάνων. [37] Αυτή η συσκευή διατηρούσε μια στείρα παλλόμενη κυκλοφορία με αίμα και διαλύματα αυξητικής διέγερσης. Με αυτό το σύστημα, που αποτελούνταν από αρκετούς γυάλινους θαλάμους και τροφοδοτούταν από παλλόμενα αέρια μπόρεσαν να οξυγονωθούν καρδιές, ωοθήκες και νεφρά. [29]

Ακολουθεί ο Sergei Sergeevich Brukhonenko από τη Ρωσία ο οποίος είχε δει σοβαρούς τραυματισμούς στην καρδιά και στα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία κατά τον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο και έτσι εξέτασε και αυτός τις δυνατότητες υποστήριξης της κυκλοφορίας του αίματος σε τέτοιες επεμβάσεις. Ανέφερε πειράματα με τεχνητή κυκλοφορία το 1927 στο Εθνικό Ινστιτούτο Χημειοφαρμακευτικής Έρευνας στη Μόσχα σε απομονωμένα κεφάλια σκύλων και για πρώτη φορά σε όλο το σώμα τους, όπου καρδιά και πνεύμονες αποκλείστηκαν προσωρινά, σε συνδυασμό με το διάλυμα προετοιμασίας της Bayer «Γερμανίνη» για την πρόληψη της πήξης» [38]. Μαζί με τον S. Tchetchuline, ανέπτυξαν τον "autojector" το 1926· αυτή ήταν μια συσκευή για τεχνητή κυκλοφορία με αίμα θερμώαιμων ζώων. Αποτελούνταν από δύο μηχανικές διαφραγματικές αντλίες με σύστημα βαλβίδων και πνεύμονες ζώου, που εξυπηρετούσαν ως οξυγονωτές, όπου μια αντλία κινούσε το φλεβικό αίμα μέσω των πνευμόνων και η δεύτερη αντλία διατηρούσε τη συστηματική αιμάτωση. Την 1η

Νοεμβρίου 1926, η κυκλοφορία ενός ζώου του οποίου η καρδιά είχε σταματήσει διατηρήθηκε για 2 ώρες με μια τέτοια συσκευή.

Μετά από οκτώ ακόμα επιτυχημένες δοκιμές ο Brukhonenko τόνισε ότι η δυνατότητα αντικατάστασης της καρδιακής λειτουργίας έχει πλέον αποδειχθεί πλήρως παρά το γεγονός ότι η συγκεκριμένη τεχνολογία χρειάζεται πολύ χρόνο μέχρι να τελειοποιηθεί. Την 1η Ιουνίου του 1928 παρόμοια πειράματα επιδείχθηκαν στο 3ο Συνέδριο Φυσιολογίας της Σοβιετικής Ένωσης και στις 11 Οκτωβρίου 1928 ο Brukhonenko εξέφρασε τις πολύτιμες εφαρμογές που θα μπορούσε να έχει αυτή η τεχνολογία εφόσον βελτιωθεί και την ανεκτίμητη χρήση της στην κλινική ιατρική τόσο για εγχειρήσεις όσο και για διατήρηση οξυγόνωσης σε περιπτώσεις μη λειτουργικής καρδιάς [39]. Ο Brukhonenko κατοχύρωσε τη μηχανή του με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας στις 29 Νοεμβρίου 1928 στη Σοβιετική Ένωση και τον επόμενο χρόνο στη Γερμανία. Από το 1931 και μετά συνδύασε τα πειράματα του με βαθιά υποθερμία στους σκύλους των 3°C. Με τη βοήθεια αυτής της συσκευής, ο Nikolai Terebinski, Ρώσος χειρουργός, [40] εγχείρησε για πρώτη φορά στις βαλβίδες της ανοιχτής καρδιάς σε πειράματα με ζώα το 1926 και πραγματοποίησε εκατοντάδες τέτοιες επεμβάσεις από τότε έως και το 1937 [41]. Ο πνεύμονας της συσκευής αντικαταστάθηκε το 1936 από έναν οξυγονωτή με φυσαλίδες που αναπτύχθηκε από τον Brukhonenko, τον οποίο κατέγραψε στις 31 Μαρτίου 1937 [42-46].

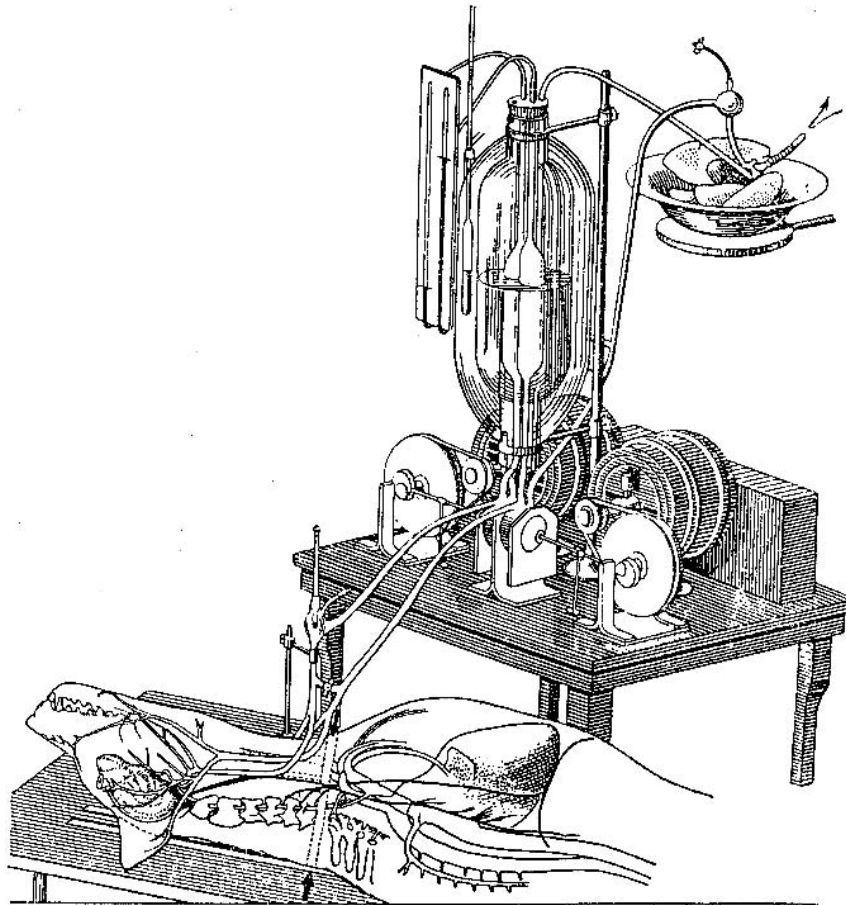


Fig. 2

Οξυγόωση κεφαλιού σκύλου από τον Brukhonenko(1928).Στην πάνω δεξιά πλευρά φαίνεται ο πνεύμονας για την ανταλλαγή των αερίων και στη μέση το σύστημα με τη διπλή αντλία. (Από Brukhonenko SS, Tchetchuline SI, Experiments on isolation of the dog's head (rus).Trudy Nauchn. Khimiko-Farmatsev. Inst. 1928;20(265): 7-43.)

Ταυτόχρονα στις Ηνωμένες Πολιτείες και συγκεκριμένα στη Φιλαδέλφεια ο John Heysham Gibbon άρχισε να κατασκευάζει μηχανές με στόχο τη διατήρηση της λειτουργίας της καρδιάς και των πνευμόνων μετά από τον θάνατο ενός ασθενούς στις 3 Οκτωβρίου 1930 που υπέστη πνευμονική εμβολή. Το 1937, ο Gibbon περιέγραψε τα πρώτα του πειράματα σε γάτες των οποίων τη λειτουργία της καρδιάς και των πνευμόνων κατάφερε να αντικαταστήσει τεχνητά για 25 λεπτά κατά την απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας[47].Ως αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιήθηκε η ηπαρίνη που είχε ανακαλυφθεί από τον Jay McLean το 1916[48].

Ο Maclean, ένας φοιτητής ιατρικής που εργαζόταν στο εργαστήριο του W. H. Howell στο Πανεπιστήμιο John Hopkins στη Βαλτιμόρη, έδειξε ότι ένα φωσφατίδιο

(κουορίνη) που εξάγεται από τον καρδιακό μυ του σκύλου εμπόδιζε την πήξη του αίματος [49, 50, 51]. Αργότερα ανακαλύφθηκε ότι η δραστική ουσία μπορούσε επίσης να απομονωθεί από το συκώτι σκύλου και έτσι της δόθηκε το όνομα «ηπαρίνη»[50, 52]. Η ανακάλυψη της αντιπηκτικής ιδιότητας της ηπαρίνης άνοιξε το δρόμο για την ανάπτυξη της εξωσωματικής αιμάτωσης ολόκληρου του σώματος στα ζώα και, εν συνέχεια, των εξωσωματικών οξυγονωτών για χρήση στην καρδιοχειρουργική του ανθρώπου [49, 50]. Η χρήση της βέβαια άρχισε να γίνεται μόλις το 1931 αφού τότε ήταν που παρασκευάστηκε σε καθαρή μορφή και επαρκείς ποσότητες [53].

Στα πειράματα του Gibbon φλεβικό αίμα τροφοδοτούταν από πάνω στο εσωτερικό τοίχωμα ενός κατακόρυφου, περιστρεφόμενου και κυλινδρικού οξυγονωτή μεμβράνης. Η λεπτή μεμβράνη αίματος που σχηματιζόταν λάμβανε οξυγόνο από ατμόσφαιρα με 95% O₂ και 5% CO₂. Το αίμα μαζευόταν από κάτω σε μια δεξαμενή και αντλούταν αρχικά πίσω στην αρτηρία από παλμικές αντλίες των Dale και Schuster [54], οι οποίες στη συνέχεια τροποποιήθηκαν από τους de Burgh and Daly [55]. Σύμφωνα με αναφορές του Daly, 2 χρόνια αργότερα, είχε βελτιώσει το σύστημα οξυγόνωσης [56] και η παλμική μεμβράνη και οι αντλίες είχαν αντικατασταθεί από μία κυλινδρική αντλία [57], τροποποιημένη από τον DeBakey [58]. Αν και η αντλία κυλίνδρων είχε κατοχυρωθεί με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ήδη από το 1855 [59] και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για πολυάριθμες μεταγγίσεις αίματος τα χρόνια που ακολούθησαν [60-64], πρώτη φορά για την αιμάτωση οργάνων έγινε χρήση της το 1927 από τον Issekutz [65]. Ωστόσο, πρώτα μόνο για τη διαδικασία ανταλλαγής αερίων δηλαδή οξυγόνωσης και αργότερα ως αντλία αίματος από τον Fleisch το 1935 [66].

Σε αντίθεση με τον Gibbon, ο οποίος από την αρχή προσπαθούσε για αιμάτωση όλου του σώματος, άλλοι πρωτοπόροι στο χώρο της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης προσπάθησαν να περιορίσουν την περιοχή λόγω των περιορισμένων δυνατοτήτων του εξοπλισμού τους. Επειδή άλλα όργανα και ιστοί ήταν σε θέση να αντέξουν διακοπή της κυκλοφορίας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ο περιοριστικός παράγοντας για την επιτυχία μιας εγχείρησης ανοιχτής καρδιάς ήταν η ισχαιμία του εγκεφάλου με επακόλουθο θάνατο ή τουλάχιστον υπολειπόμενη νευρολογική βλάβη.[29]

Το 1939, ο Laurence O'Shaughnessy από το Λονδίνο ανέφερε τα πειράματα του στα οποία εμπότισε τον εγκέφαλο σκύλων και γατών με διάλυμα Ringer και

αιμοσφαιρίνη.Αυτός ο τρόπος αντικατάστασης αίματος κατάφερε να κρατήσει στη ζωή αρκετά από τα ζώα τα οποία επιβλήθηκαν σε εγχειρήσεις ανοιχτής καρδιάς και έτσι ο O'Shaughnessy έφθασε στο συμπέρασμα πως ενώ προφανώς μία τέτοια τεχνική δεν είναι κατάλληλη για άμεση κλινική εφαρμογή δίνει μία κατεύθυνση για το που θα πρέπει να κινηθεί η έρευνα ώστε να προοδεύσει η καρδιοχειρουργική επιστήμη[29],[67].Σε αυτό επικεντρώθηκε και ο Σουηδός χειρουργός Clarence Crafoord ο οποίος ήταν και ο πρώτος που κατάφερε να θεραπεύσει την ισθμική στένωση της αορτής το 1944.Με τα πειράματά του παρατήρησε πως άλλα όργανα μπορούσαν να αντέξουν περιόδους ισχαιμίας έως και 25 λεπτά οπότε το μόνο πρόβλημα ήταν ο εγκέφαλος.Για αυτό το λόγο κατασκεύασε με τη βοήθεια του μηχανικού Emil Anderson μία συσκευή η οποία κρατούσε τον εγκέφαλο ζωντανό έως και 30 λεπτά.[29] [68].

Όπως και ο Gibbon, ο Ολλανδός φυσιολόγος J. Jongbloed, είχε ως στόχο να οξυγονώσει εξωσωματικά ολόκληρο το σώμα και όχι μόνο τον εγκέφαλο [69]. Σε σύγκριση με τον οξυγονωτή Crafoord, ο οποίος σχεδιάστηκε για να διαχέει αποκλειστικά τον εγκέφαλο, η γεννήτρια οξυγόνου του Jongbloed έπρεπε να οξυγονώσει περίπου πέντε φορές μεγαλύτερο όγκο αίματος ταυτόχρονα για συστηματική αιμάτωση. Χρησιμοποίησε τροποποιημένες αντλίες από τους Dale και Schuster και κατασκεύασε έναν σπειροειδή οξυγονωτή(1949), όπου η ανταλλαγή αερίων λάμβανε χώρα σε μια λεπτή μεμβράνη αίματος στο εσωτερικό πολλών συνθετικών σωλήνων. Έξι συνθετικοί σωλήνες με μήκος 10m ο καθένας και εσωτερική διάμετρο 18 mm ήταν διοργανωμένοι σαν σπείρα και περιστρέφονταν αργά γύρω από τον κεντρικό άξονα. Έως και 4,2 L αίματος ανά λεπτό ήταν δυνατόν να οξυγονώνονται με αυτόν τον τρόπο.Ομοιάζε δηλαδή από πλευράς ισχύς κατα πολύ σε αυτό της φυσιολογίας του ανθρώπου.Ο Jongbloed ανέφερε σκυλιά που αιματώθηκαν για 2 ώρες με τη συσκευή του και ζούσαν ακόμα και 1 χρόνο μετά.[29]

Όσον αφορά τους οξυγονωτές η παλαιότερη μέθοδος του οξυγονωτή φυσαλίδων που έπρεπε να εγκαταλειφθεί λόγω άλυτων προβλημάτων με το άφρισμα, επανελέγχθηκε το 1950.Ο Leland Clark, Jr. ,ο Frank Gollan καθώς και ο Vishwa B. Gupta απέδειξαν και ανέπτυξαν μεθόδους για την αφαίρεση του αφρού με μεθυλοπολυσιλοξάνη [70]. Για σκοπούς αιμάτωσης των οργάνων ο Clark είχε κατασκευάσει αρχικά οξυγονωτές μεμβράνης με σελοφάν, των οποίων η χωρητικότητα όμως ήταν περιορισμένη και άρα η ταχύτητα οξυγόνωσης και κατ'επέκταση αιμάτωσης αργή. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο φυσαλίδων επιτεύχθηκε

γρήγορη οξυγόνωση αλλά ο αφρισμός αρχικά οδήγησε σε ανεξέλεγκτα προβλήματα. Μετά από προσπάθειες να μειώσει το σχηματισμό αφρού με αλκοόλ, τα πειραματόζωα του Clark κοιμήθηκαν για αρκετές ημέρες λόγω μέθης. Κατά τη διάρκεια ενός άλλου πειράματος, κατά λάθος ανακάλυψε ότι το λιπαντικό σιλικόνης μίας στρόφιγγας μείωνε ακαριαία τον αφρό και το χρησιμοποίησε έτσι κατά την οξυγόνωση με φυσαλίδες [71]. Μόνο μετά από αυτή τη μέθοδο για την αφαίρεση του αφρού μπορούσε η οξυγόνωση με φυσαλίδες να χρησιμοποιείται πλέον τακτικά, προετοιμάζοντας το έδαφος για ευρεία κλινική εφαρμογή στο χρόνο που θα ακολουθούσε.

Η μηχανή καρδιάς-πνεύμονα που αναπτύχθηκε από τον Clarence Dennis τέθηκε σε κλινική χρήση για πρώτη φορά στις 5 Απριλίου 1951. Ένα 6χρονο κορίτσι στη Μινεάπολη είχε προγραμματιστεί για τη διόρθωση ενός μεγάλου μεσοκολπικού ελλείμματος. Η επέμβαση αυτή είχε καθυστερήσει εν αναμονή της διαθεσιμότητας του μηχανήματος. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης και ενώ η ασθενής βρισκόταν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, σημειώθηκε υπερβολική απώλεια αίματος και στη συνέχεια ήταν απαραίτητη η μαζική μετάγγιση αίματος κατεργασμένου με κιτρικά. Μετά την αφαίρεση των σωληνίσκων παρατηρήθηκε η μειωμένη δύναμη της καρδιάς και αυτό αποδόθηκε στα κιτρικά που είχαν προστεθεί στο αίμα. Παρά αυτό το ανεπιτυχές αποτέλεσμα η αξία της συσκευής εξωσωματικής κυκλοφορίας αποδείχθηκε περίτρανα και θεωρήθηκε ότι έχει θέση στο μέλλον της χειρουργικής [72]. Η περίοδος αυτή σύλληψης και ανάπτυξης της συσκευής τελειώνει με την πρώτη αναφερόμενη περίπτωση επιτυχούς ενδοκαρδιακής αποκατάστασης με χρήση ολικής καρδιοπνευμονικής παράκαμψης από τον John Heysham Gibbon στη Φιλαδέλφεια ο οποίος έκλεισε ένα μεγάλο ελάττωμα του κολπικού διαφράγματος σε μια 18χρονη γυναίκα στις 6 Μαΐου 1953. [73]

21ος αιώνας: Εξελίξεις και μία υποσχόμενη εφαρμογή της εξωσωματικής

Φυσικά, από την πρώτη χρήση της συσκευής εξωσωματικής κυκλοφορίας το 1953 μέχρι και σήμερα έχουν επέλθει πάρα πολλές βελτιώσεις και αλλαγές οι οποίες συνιστούν τη σύγχρονη μορφή της τεχνολογίας που έχουμε. Η εφαρμογή της στην κλινική πράξη αποτελεί στη σύγχρονη ιατρική αναπόσπαστο κομμάτι σε μία πληθώρα επεμβάσεων καρδιάς, αγγείων και μεταμοσχεύσεων. Η έρευνα και περαιτέρω βελτίωση του τομέα αυτού ενδέχεται να φέρει πολύ καλύτερα κλινικά αποτελέσματα στο άμεσο μέλλον αλλά και να χρησιμοποιηθεί με διαφορετικούς τρόπους σε ένα μεγάλο εύρος νέων εφαρμογών. Μία από αυτές τις υποσχόμενες εφαρμογές είναι η εξωσωματική συντήρηση των μοσχευμάτων. Τα όργανα που προορίζονται για μεταμόσχευση μεταφέρονται σε πάγο τα τελευταία 30 χρόνια. Με αυτόν τον τρόπο όμως το ιατρικό προσωπικό δε διαθέτει τον απαραίτητο χρόνο ώστε να τα κρατήσει βιώσιμα για μεταφορά σε μεγάλες αποστάσεις. Με την καινοτομία όμως ενός μικροσκοπικού μηχανήματος καρδιάς-πνεύμονα, τα όργανα αυτά μπορούν να οξυγονώνονται και να μεταφέρονται στην φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος κάτι το οποίο φαίνεται να αυξάνει το χρόνο ζωής τους. Πολλές μελέτες έχουν γίνει και συνεχίζονται τα τελευταία χρόνια για να μπορέσουν να αναπτύξουν αυτόν τον κλάδο ο οποίος θα έδινε τη δυνατότητα να ελέγχεται καλύτερα το όργανο, να γίνεται εξωσωματική θεραπεία του οργάνου σε περίπτωση όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο και να μεταφέρεται σε οποιαδήποτε απόσταση για να μεταμοσχευθεί. Εφόσον μπορέσει να επιτευχθεί κάποια μέρα πλήρη ανεξαρτησία των οργάνων από το σώμα, ώστε να παραμένουν βιώσιμα αυτοτελή, οι προοπτικές είναι απέραντες για το μέλλον των μεταμοσχεύσεων αλλά ίσως και όλης της ιατρικής εν γένει.

Εξωσωματικές τεχνικές συντήρησης

Εισαγωγή

Για δεκαετίες η στρατηγική συντήρησης οργάνων ήταν η στατική ψυχρή αποθήκευση (static cold storage ή SCS) αλλά η ανάπτυξη συσκευών εξωσωματικής κυκλοφορίας έχει ωθήσει την έρευνα για τη χρήση αυτών των τεχνολογιών στη συντήρηση πολλών μεταμοσχεύσιμων οργάνων.[74] Η χρησιμότητα των μηχανών εξωσωματικής κυκλοφορίας έγκειται στο γεγονός ότι μπορούν να αυξήσουν δραματικά τα διαθέσιμα όργανα προς μεταμόσχευση. Παρέχοντας δεδομένα σε πραγματικό χρόνο σχετικά με τη λειτουργία του οργάνου επιτρέπουν στους χειρουργούς να επαναξιολογήσουν κριτήρια που μπορεί αρχικά να έκριναν το όργανο ακατάλληλο για μεταμόσχευση. Οι δύο τύποι εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι η υποθερμική (hypothermic machine perfusion ή HMP) και η νορμοθερμική (normothermic machine perfusion). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εξωσωματική κυκλοφορία των οργάνων έχει συσχετιστεί με ανώτερα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και βελτιωμένη βραχυπρόθεσμη και μακρυπρόθεσμη λειτουργία του μοσχεύματος σε σύγκριση με την κλασική ψυχρή αποθήκευση.[75,76]

Ψυχρή αποθήκευση (SCS)

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη μηχανική οξυγόνωση, η SCS παραμένει ευρέως χρησιμοποιούμενη γιατί είναι απλή, βολική για μεταφορά και πιο φθηνή τόσο από την HMP όσο και από την NMP. Η SCS απαιτεί έκπλυση του εξαγόμενου οργάνου, αφαίρεση των προϊόντων αίματος, τοποθέτηση του σε ένα από τα πολυάριθμα διαθέσιμα διαλύματα, συνηθέστερα σε αυτό του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW) ή του διαλύματος ιστιδίνης-τρυπτοφάνης-κετογλουταρικού (HTK) και αποθήκευση σε παγοθήκη. Πριν από τη μεταμόσχευση, το όργανο πρέπει να

υποβληθεί σε μια περίοδο επαναθέρμανσης και επαναιμάτωσης, με την τελευταία να υποβάλλει το μόσχευμα σε πιθανό τραυματισμό ισχαιμικής επαναιμάτωσης(IRI) και βλάβη από δραστικές μορφές οξυγόνου(ROS).[75,77]

Η διατήρηση με SCS επιτρέπει σημαντική μείωση των μεταβολικών αντιδράσεων. Ο κυτταρικός μεταβολισμός μειώνεται κατά 50% για κάθε 10°C μείωσης της θερμοκρασίας και σε τυπικές θερμοκρασίες αποθήκευσης SCS μεταξύ 0°C και 4°C, εμφανίζεται κυτταρικός μεταβολισμός στο 10%-12% του βασικού.[78] Η υπερψύξη είναι συναφής, αν και τεχνικά διαφορετική στρατηγική συντήρησης ,που χρησιμοποιεί θερμοκρασίες υπό του μηδενός για παράταση των χρόνων βιωσιμότητας και μείωση της ενεργειακής απώλειας. Η αποθήκευση κάτω από το μηδέν επιτρέπει τη σημαντική επιβράδυνση του μεταβολισμού χωρίς να προκαλεί τραυματισμούς από δημιουργία πάγου στο όργανο. Αυτό επιτυγχάνεται με προσεκτικό έλεγχο του ρυθμού κατάψυξης και επαναθέρμανσης καθώς και με τη χρήση κρυοπροστατευτικών μέσων που μειώνουν τη θερμοκρασία του σημείου πήξης του ιστού.[79] Παρόλ' αυτά όσο και να μειωθεί ο μεταβολισμός η μάχη με το χρόνο υφίσταται αφού το όργανο βρίσκεται σε περίοδο ολοκληρωτικής ισχαιμίας.

Διαλύματα συντήρησης έχουν παραχθεί για να μετριάσουν αυτές τις βλάβες από την SCS περιέχοντας ρυθμιστικά για το κυτταρικό pH, ουσίες για διατήρηση των φυσιολογικών οσμωτικών διαβαθμίσεων και αντιοξειδωτικά για την καταπολέμηση των ROS. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ρυθμιστικά διαλύματα είναι τα φωσφορικά και η ιστιδίνη και παρόλο που υπάρχει συζήτηση σχετικά με το βέλτιστο, τα κρυοπροστατευτικά αποτελέσματα των υπάρχοντων είναι αναμφισβήτητα.[80,81] Όσον αφορά το πρόβλημα της δημιουργίας οιδήματος έχουν εισαχθεί διάφορα impermeants(αδιαπέραστα) και κολλοειδή στα διαλύματα συντήρησης. Τα impermeants είναι ωσμωτικά δραστικές ουσίες που ασκούν την επίδρασή τους στο κυτταρικό επίπεδο και συγκεκριμένα στη μεμβράνη αποκαθιστώντας μια ευνοϊκή οσμωτική ισορροπία μεταξύ του κυττάρου του μοσχεύματος και του διάμεσου ιστού. Τα κολλοειδή ασκούν την επίδρασή τους αυξάνοντας την ογκωτική πίεση του ενδαγγειακού διαμερίσματος για τη μείωση της εξαγγείωσης υγρού κάτι το οποίο προκαλεί και το επακόλουθο οίδημα. Τα impermeants ταξινομούνται σε αυτά που έχουν ως βάση τους σακχαρίτες(σακχαρόζη και ραφινόζη με φωσφορικά ρυθμιστικά) και στα μη σακχαριτικά(κιτρικό, γλυκονικό και λακτοβιονικό). Τα πιο κοινά κολλοειδή που χρησιμοποιούνται είναι τα διαλύματα υδροξυαιθυλ-αμύλου (hydroxyethyl starch ή HES) και πολυαιθυλενογλυκόλης. Η προστασία των κυττάρων

από τραυματισμό ROS απαιτεί αντιοξειδωτικά όπως η αλλοπουρινόλη, η γλουταθειόνη και η τρυπτοφάνη.[75]

Υποθερμική εξωσωματική κυκλοφορία(HMP)

Η HMP είναι ένα μέσο παροχής του μοσχεύματος με κρυοπροστατευτικά υποστρώματα ενώ βρίσκεται σε κατάσταση μεταβολικής καταστολής. Αυτή η ικανότητα καθιστά την HMP μια εξαιρετική επιλογή για τη συντήρηση οργάνων αλλά λόγω του ότι η υποθερμική κυκλοφορία λειτουργεί στο μέγιστο της μέσα σε ένα στενό περιθώριο φυσιολογίας, αποκλίσεις από αυτό το εύρος ενέχει κινδύνους όπως οίδημα, τραυματισμούς αγγειακών συστημάτων ή ανεπαρκής αιμάτωση.[82] Επομένως, μεγιστοποίηση των ωφέλιμων επιδράσεων της HMP απαιτεί προσοχή στις παραμέτρους που τη διέπουν, με βέλτιστες θερμοκρασίες αυτές μεταξύ 4°C και 10°C. Οι τρεις καθοριστικοί παράγοντες λειτουργίας της συσκευής είναι τα μηχανικά μέρη της, η ταχύτητα κυκλοφορίας και η σύνθεση του διαλύματος έγχυσης.[83] Αν και οι συσκευές ποικίλλουν στη δομή τους από όργανο σε όργανο, τα βασικά μέρη της συσκευής είναι η παροχή του εγχυόμενου υγρού, ένα μέσο παρακολούθησης των φυσιολογικών παραμέτρων και μια συσκευή ρύθμισης της θερμοκρασίας.[84] Η σωστή εγκατάσταση κυκλοφορίας του μηχανήματος απαιτεί την τοποθέτηση του οργάνου σε απομονωμένο ειδικό κιβώτιο για μοσχεύματα, ακολουθούμενο από τη δημιουργία χωριστών αρτηριακών και φλεβικών παρακάμψεων. Το μηχάνημα τότε μπορεί να υπολογίσει τις ροές και τις αντιστάσεις αφού το υγρό διατήρησης ρέει μέσα από μία σειρά μέσων τροποποίησης και παρακολούθησης πριν κυκλοφορήσει πίσω στο όργανο.[75]

Όμοια με την SCS είναι τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται και εδώ. Το UW διάλυμα είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο το οποίο περιέχει μια συλλογή ενζύμων, ενεργειακά υποστρώματα και άλατα συμπεριλαμβανομένων λακτοβιονικού καλίου, φωσφορικού καλίου, θεικού μαγνησίου, ραφινόζης, γλουταθειόνης, αλλοπουρινόλης, αδενοσίνης και υδροξυαιθυλ-αμύλου ή αλλιώς HES. Το άλλο διάλυμα συντήρησης που χρησιμοποιείται είναι το HTK, το οποίο χρησιμοποιεί την ιστιδίνη ως ρυθμιστικό διάλυμα αλλά περιέχει λιγότερο κάλιο από το UW. Αν και

έχουν υπάρξει νεότερα διαλύματα που έχουν αναπτυχθεί να ομοιάζουν περισσότερο στο ανθρώπινο αίμα, να ελαχιστοποιούν το ιξώδες και να παραμένουν βιοχημικά αδρανείς, τα προαναφερθέντα διαλύματα είναι τα πιο κοινά με ορισμένες μελέτες να αναδεικνύουν την ανωτερότητα του UW ενώ άλλες να δείχνουν πως το HTK είναι αρκετά συγκρίσιμο. [75,85,86]

Η υποθερμική μηχανική οξυγόνωση (Hypothermic oxygenated machine perfusion ή HOPE) είναι μία άλλη μορφή HMP που χρησιμοποιεί ένα οξυγονωμένο διάλυμα συντήρησης, συνήθως διάλυμα Belzer. Αρχικά αναπτύχθηκε για την προστασία των κυττάρων έναντι του τραυματισμού στην περίοδο επαναιμάτωσης (IRI), η HOPE όμως έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα μεταμοσχευτικά αποτελέσματα και σε όργανα προερχόμενα από δότες οι οποίοι έχουν υποστεί κυκλοφορικό θάνατο (DCD) αλλά και από δότες που έχουν χαρακτηριστεί εγκεφαλικά νεκροί(DBD).[87] Τα αποτελέσματα από τη δοκιμή που διεξάχθηκε με το όνομα COMPARE υποδηλώνουν ότι η συντήρηση νεφρού με τη μέθοδο HOPE είναι ανώτερη από αυτήν της μη οξυγονωμένης όσον αφορά τον χρόνο βιωσιμότητας και την ποιότητα των DCD μοσχευμάτων.[88] Οι νεφροί που διατηρήθηκαν με HOPE παρουσίασαν λιγότερες επιπλοκές και χαμηλότερα ποσοστά πρωτογενούς αποτυχίας μοσχεύματος, αν και η διαφορά 12 μηνών στο eGFR μεταξύ των δύο ομάδων ήταν ασήμαντη. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η HOPE είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική μείωσης των επιπλοκών.[75]

Η επιβράδυνση του ρυθμού επιδείνωσης των οργάνων απαιτεί παροχή οξυγόνου επαρκής για να καλύψει τις μεταβολικές απαιτήσεις αλλά χαμηλότερη από το επίπεδο στο οποίο η παραγωγή ROS μπορεί να τραυματίσει το όργανο. Για να μειωθεί ο κίνδυνος βλάβης που προκαλείται από το οξυγόνο ορισμένες συσκευές HMP λειτουργούν δίχως να χρησιμοποιούν πηγή οξυγόνου. Άλλα συστήματα χρησιμοποιούν μια πηγή οξυγόνου συνδεδεμένη με τεχνητό πνεύμονα μαζί με τη συσκευή παρακολούθησης pH. Μερικοί ιατροί υποστηρίζουν ότι η σταθερή παροχή οξυγόνου είναι ζωτικής σημασίας στην αναπλήρωση του ATP και μειώνει το μεταβολικό στρες στον υγιή ιστό, με χαμηλότερη μερική πίεση να σχετίζεται με καλύτερη λειτουργία του μοσχεύματος.[89] Άλλοι ισχυρίζονται ότι η οξειδωτική βλάβη που σχετίζεται με την οξυγόνωση υπερβαίνει το μεταβολικό οφέλος. Για το λόγο αυτό απαιτείται περισσότερη έρευνα για την εύρεση τυπικών απαιτήσεων οξυγόνου που βελτιστοποιούν τη λειτουργία των οργάνων και ελαχιστοποιούν τη βλάβη που προκαλείται από αυτό.[75]

Νορμοθερμική εξωσωματική κυκλοφορία(NMP)

Όπως και η HMP, η NMP απαιτεί τη δημιουργία κυκλωμάτων μεταξύ της συσκευής και του μοσχεύματος μέσω χωριστών αρτηριακών και φλεβικών παράκαμψεων. Ανάλογα με τη συσκευή, είτε περιστροφικές είτε περισταλτικές αντλίες κυκλοφορούν ένα διάλυμα συντήρησης ερυθροκυτταρικής βάσης μέσω του κυκλωμάτος καθώς οξυγονωτές μεμβράνης πραγματοποιούν οξυγόνωση και αερισμό στο κυκλοφορούν υγρό. Η NMP χρησιμοποιεί επίσης μηχανισμούς αυτόματης ρύθμισης που της επιτρέπουν ακριβή έλεγχο παραμέτρων όπως η θερμοκρασία, η πίεση, η ταχύτητα και η αντίσταση ροής. Η NMP, όμως, προσφέρει και τη μοναδική ικανότητα εκτέλεσης μιας πλήρους λειτουργικής αξιολόγησης του οργάνου υπό φυσιολογικές συνθήκες, συνήθως μεταξύ 34°C και 39°C. Αυτό το χαρακτηριστικό κάνει την NMP όχι μόνο ένα ανεκτίμητο εργαλείο για ex vivo λειτουργική αξιολόγηση, αλλά και ένα εξαιρετικό μέσο για την επέκταση της δεξαμενής των μοσχευμάτων που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις των τρέχοντων πρωτοκόλλων.[90] Επέκταση της διαθέσιμης δεξαμενής μέσω οριακής ανάκτησης μοσχευμάτων απαιτεί αντιμετώπιση του ζητήματος της βλάβης από ισχαιμική επαναιμάτωση (IRI). Κλινικά, το IRI είναι μια περίοδος αιφνίδιας διαταραχής της ροής του αίματος προς το όργανο που συμβαίνει μετά την αποκατάσταση της αρτηριακής αιμάτωσης. Για κατανόηση του μηχανισμού θεραπείας του IRI από την NMP απαιτείται εξέταση σε κυτταρικό επίπεδο. Μετά την ισχαιμική περίοδο, η επαναιμάτωση χαρακτηρίζεται από μια δυναμική διαδικασία παραγωγής κυτοκινών, ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και απελευθέρωση ROS που προκαλούν ενδοθηλιακή και επιθηλιακή βλάβη, ευρεία φλεγμονή και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του παρεγχύματος.[91] Η βελτιστοποίηση της σύνθεσης του εγχύμενου υγρού είναι το πρώτο μέσο καταπολέμησης της φλεγμονώδους απόκρισης και των επακόλουθων ιστικών τραυματισμών. Αγγειοδιασταλτικά όπως το μονοξειδίο του αζώτου ενισχύουν τη ροή του οξυγονωμένου αίματος, ενώ η γλυκόζη και τα διαλυμένα θρεπτικά συστατικά καλύτερα προετοιμάζουν το όργανο για την ισχαιμική περίοδο. Τα άλλα μέσα για ελαχιστοποίηση της IRI είναι η παροχή φαρμακευτικών θεραπειών και αερίων. Αντιφλεγμονώδη και αντιπερτασικά φάρμακα καταστέλλουν την παραγωγή κυτοκινών και μετριάζουν την ενδοθηλιακή και παρεγχυματική βλάβη αντίστοιχα. Με

την παροχή άνθρακα, μονοξειδίου και υδρόθειου ενισχύεται η ροή του αίματος και περιορίζεται η απόπτωση.[92,93]

Η NMP προσφέρει επίσης τη δυνατότητα για λειτουργική αξιολόγηση υπό σχεδόν φυσιολογικές συνθήκες αλλά η ακριβής διενέργεια αξιολόγησης απαιτεί αναγνώριση και αξιόπιστη μέτρηση δεικτών λειτουργίας των οργάνων. Σήμερα υπάρχει σημαντική απόκλιση στην αξιοπιστία των βιοδεικτών από όργανο σε όργανο. Για παράδειγμα η παραγωγή χολής και η κάθαρση του γαλακτικού φαίνονται αξιόπιστοι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας,[94,95] ενώ βραχεία και μακροχρόνια λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με το eGFR και αρνητικά με τη γαλακτική αφυδρογονάση και την S-τρανσφεράση γλουταθειόνης.[96] Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει διαφωνία σχετικά με τον ακριβή προγνωστικό παράγοντα της παγκρεατικής ενδοκρινικής λειτουργίας [97] και προς το παρόν δεν έχει προσδιοριστεί ένα σύνολο πιέσεων αιμάτωσης ή ρυθμών ροής για τη μεγιστοποίηση της λειτουργίας του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση.[98] Λειτουργική αξιολόγηση υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα της διατήρησης με NMP, επομένως ο εντοπισμός βιοδεικτών που προβλέπουν επακριβώς τη βιωσιμότητα των οργάνων θα είναι ένα κρίσιμο εμπόδιο που θα πρέπει να ξεπεραστεί προτού μπορέσει να αξιοποιηθεί πλήρως η NMP.[75]

Συντήρηση πνευμόνων με εξωσωματική κυκλοφορία (EVLP)

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, η τυπική θεραπεία των πνευμονικών νόσων τελικού σταδίου, που δεν θεραπεύονται με φάρμακα ή χειρουργική επέμβαση, είναι η μεταμόσχευση [99]. Ωστόσο, ο αριθμός των διαθέσιμων πνευμόνων που πληρούν τα κριτήρια μεταμόσχευσης δεν επαρκεί για όλους τους ασθενείς και ως εκ τούτου ορισμένοι πεθαίνουν ενώ περιμένουν τον κατάλληλο πνεύμονα.[100]Σχεδόν το 80% των πνευμόνων απορρίπτονται από πιθανούς δότες. Για το λόγο αυτό, η χρήση των πνευμόνων για μεταμόσχευση είναι η χαμηλότερη μεταξύ όλων των οργάνων, χρησιμοποιώντας το 21% των πνευμόνων από εγκεφαλικά νεκρούς δότες σε σύγκριση με το 90% για τους νεφρούς, 80% για το ήπαρ και 30-40% για την καρδιά [101].Αν και κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι οι πνεύμονες σκύλων που διατηρούνται με HMP σχετίζονται με σημαντικά μεγαλύτερη αναπλήρωση ATP και μειωμένη οξειδωτική βλάβη μετά από θερμό ισχαιμικό χρόνο απ'ότι τα αντίστοιχα controls SCS[102], η ανάγκη για λειτουργική αξιολόγηση του μοσχεύματος έχει επικεντρώσει την εμπορική ανάπτυξη σε νορμοθερμικές στρατηγικές διατήρησης. Η EVLP έχει αναδειχθεί ως το κυρίαρχο μέσο για νορμοθερμική συντήρηση με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στο να αξιολογεί τους οριακούς δότες, να βελτιώνει την λειτουργία του μοσχεύματος και να επεκτείνει τους μέγιστους χρόνους διατήρησης του.[103]Έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές δοκιμές για την εκτίμηση της ικανότητας της EVLP να αξιολογεί τους οριακούς δότες και να επεκτείνει τη δεξαμενή δωρητών. Οι Fisher et al για παράδειγμα έκριναν 54 πνεύμονες ακατάλληλους για μεταμόσχευση με βάση των πρωτοκόλλων αξιολόγησης μοσχευμάτων αλλά κατόπιν EVLP οι 18 πνεύμονες μεταμοσχεύθηκαν επιτυχώς(34%).[104]Πέρα από την ικανότητά όμως για λειτουργική αξιολόγηση, η EVLP μπορεί να καταστήσει και λειτουργική βελτίωση. Οι Cypel et al συνέκριναν μοσχεύματα σε EVLP με αυτά που διατηρήθηκαν με συμβατικά μέσα αποθήκευσης και ανέφεραν ότι η ομάδα EVLP επέδειξε σημαντικά καλύτερη αναλογία PaO₂:FiO₂ (335 mm Hg έως 443 mm Hg)

μετά από 4 ώρες και 50% μείωση στη δυσλειτουργία του πρωτογενούς μοσχεύματος (30%-15%).[105] Πρώιμες μειώσεις στο PaO₂:FiO₂ δεν αποτελούν αξιόπιστη πρόβλεψη για μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα του μοσχεύματος και απαιτείται περισσότερη έρευνα για την αποσαφήνιση τέτοιων δεικτών. Τέλος, η EVLP ως μέσο για την επέκταση του μέγιστου ανώτατου χρόνου διατήρησης ενός μοσχεύματος έχει επιδείξει εξαιρετική απόδοση με κρύο ισχαιμικό χρόνο(CIT) έως και 12 ώρες. Το επί του παρόντος αποδεκτό ανώτατο όριο CIT για τα μοσχεύματα πνεύμονα είναι 8 ώρες. Η επέκταση του αποδεκτού CIT επιτρέπει πρόσθετη ευελιξία στον προγραμματισμό της διαδικασίας της μεταμόσχευσης και θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεγαλύτερο ποσοστό επεμβάσεων κατά τις ώρες της ημέρας, όταν οι χειρουργικές ομάδες είναι καλύτερα ξεκούραστες και πιο αποτελεσματικές.[75]

Συσκευές και πρωτόκολλα

Οι συσκευές ex vivo μπορούν να κατασκευαστούν ή να αγοραστούν κατά παραγγελία από έναν από τους εμπορικούς κατασκευαστές. Τα βασικά εξαρτήματα ενός ex vivo κυκλώματος κυκλοφορίας πνευμόνων (EVLP) περιλαμβάνει κάνουλες εισροής και εκροής, μια μηχανική αντλία, μια μεμβράνη για ανταλλαγή αερίων, εναλλακτική θερμότητας, φίλτρο λευκοκυττάρων, και ένα μέσο αερισμού του οργάνου του δότη. [106]

Η μεμβράνη σε ένα κύκλωμα EVLP δεν οξυγονώνει, αλλά αποοξυγονώνει το έγχυμα. Με αυτόν τον τρόπο, το αποοξυγονωμένο έγχυμα εισέρχεται στον σωληνίσκο εισροής της πνευμονικής αρτηρίας (ΠΑ) και όταν βγαίνει στον αριστερό κόλπο μπορεί να αναλυθεί η ικανότητα του πνεύμονα-δότη να οξυγονώνει. Τα κυκλώματα EVLP περιέχουν είτε έναν ενσωματωμένο μηχανικό οξυγονωτή ή ένα μέσο για την προσκόλληση του οργάνου σε έναν κοινό εμπορικό οξυγονωτή. Αυτό επιτρέπει και τους δύο ελιγμούς πρόσληψης πραγματοποιείται και αξιολόγηση συμμόρφωσης του πνεύμονα. Η οπτικοποίηση του οργάνου είναι δυνατή με απλή παρατήρηση, ακτινογραφία και σε ορισμένες περιπτώσεις αξονική τομογραφία [107]

Διαθέσιμες συσκευές είναι αυτές της XVIVO(XPS), της Transmedics(OCS) της Vivoline(LS1) καθώς και της Organ assist(Lung assist) . Η συσκευή XVIVO

Perfusion System (XPS) ήταν η πρώτη FDA-εγκεκριμένη για κλινική EVLP. Χρησιμοποιεί μια φυγόκεντρη αντλία για να παρέχει συνεχή ροή. Το σύστημα περιέχει ένα αναλυτή αερίου και ο θάλαμος που στεγάζει το όργανο του δότη είναι σχεδιασμένος να διατηρεί υγρασία. Το όργανο μπορεί να μεταβεί σε ακτινογραφική μηχανή ή αξονικό τομογράφο κατά τη διάχυση[108].Ομως το σύστημα δεν είναι φορητό. Απαιτεί την εξαγωγή του οργάνου με τον τυπικό τρόπο και τη μεταφορά του με χρήση καθιερωμένων τεχνικών στο σημείο όπου βρίσκεται η συσκευή XVIVO. Μόλις εκεί, υπάρχει ένας ειδικός σωληνίσκος με φαρδύ στόμα που ράβεται στο μέρος του αριστερού κόλπου του δότη για παροχέτευση. Ένας ξεχωριστός σωληνίσκος ασφαλιζεται στην πνευμονική αρτηρία(ΠΑ). Μετά από αυτό,ένας ενδοτραχειακός σωλήνας εισάγεται στην τραχεία και στερεώνεται με ισχυρή περιδέση. Τέλος το όργανο τοποθετείται στον διάφανο θόλο [109].Η Transmedics παράγει το OCS Lung. Η κύρια διαφορά μεταξύ του OCS Lung και του XVIVO Perfusion System είναι ότι η συσκευή OCS είναι φορητή, επομένως το μόσχευμα μπορεί να τοποθετηθεί σε ex vivo κυκλοφορία σχεδόν αμέσως μετά την ανάκτηση του[110].Αυτή η συσκευή OCS χρησιμοποιεί μια παλμική αντλία. Ο σωληνίσκος εισροής τοποθετείται στην πνευμονική αρτηρία ενώ η παροχέτευση από το OCS σύστημα γίνεται παθητικά μέσω του αριστερού κόλπου που είναι ανοιχτός σε αντίθεση με το σύστημα XVIVO στο οποίο είναι κλειστός [111].Συνεχίζοντας, η LS1 της Vivoline είναι μια μη φορητή συσκευή που χρησιμοποιεί τη μέθοδο Lund, απαιτεί τη διαθεσιμότητα εξωτερικού αναπνευστήρα και φιάλης αερίου και διαθέτει εσωτερική αντλία σωληνοειδής μη περιστρεφόμενη για τη δημιουργία συνεχούς ροής (μη παλμική).[112] Τέλος η συσκευή Lung Assist κατασκευάζεται από την Organ Assist και χρησιμοποιεί μια φυγόκεντρική αντλία με συνεχή ροή. Δεν υπάρχει αναπνευστήρας που να είναι ενσωματωμένος στο σύστημα αλλά συνδέεται εύκολα στους περισσότερους κοινούς μηχανικούς αναπνευστήρες [113].



Διαθέσιμες συσκευές για EVLP : πάνω αριστερά το XPS της XVIVO(<https://www.xvivoperfusion.com/products/xps/>),πάνω δεξιά το OCS της Transmedics(<https://www.transmedics.com/ocs-hep-lung/>) ,κάτω αριστερά το LS1 της Vivoline(<https://www.triotech.se/slide/vivoline-ls1-system/>) και κάτω δεξιά το Lung assist της Organ assist(<https://www.organ-assist.nl/products/lung-assist/>)

Τρία πρωτόκολλα EVLP είναι επί του παρόντος που εφαρμόζονται στις διάφορες κλινικές δοκιμές: το πρωτόκολλο Τορόντο που χρησιμοποιεί εξαρτήματα τύπου εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης (ECMO) καθώς και τη συσκευή της XVIVO,το πρωτόκολλο Lund χρησιμοποιώντας το σύστημα Vivoline LS1 (Vivoline Medical AB, Lund, Sweden) και τέλος το φορητό Organ Care Σύστημα (OCS)

(Transmedics, Andover, MA, ΗΠΑ) που περιλαμβάνει συμπαγή μηχανικό αναπνευστήρα, παλμική αντλία, εναλλακτική θερμότητας και σειρά οθονών.[114]

Αρχικά εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο Lund από τον Dr Steen στο ομώνυμο πανεπιστήμιο της Σουηδίας. Μία από τις ανακαλύψεις που επέτρεψαν στην ομάδα του να πρωτοστατήσει στην κλινική εφαρμογή της EVLP ήταν η ανάπτυξη του διαλύματος Steen ως βάση του εγχύματος τους. Αυτό περιέχει ένα εξωκυτταρικό μίγμα ηλεκτρολυτών, δεξτράνη 40 και ανθρώπινη λευκοματίνη. Επιπλέον, προστίθενται ερυθρά αιμοσφαίρια για να επιτευχθεί αιματοκρίτης 15–25% [115]. Το κλειδί για αυτό το έγχυμα είναι μία υψηλή ογκωτική πίεση που εμποδίζει τη διαρροή υγρού στο παρέγχυμα του πνεύμονα και την πρόκληση πνευμονικού οιδήματος. Θεωρητικά, η ογκωτική πίεση είναι αρκετά υψηλή ώστε να μπορεί να αντλήσει υγρό από το διάμεσο του πνεύμονα, μειώνοντας έτσι το διάμεσο οίδημα. Μόλις το όργανο τοποθετηθεί στη συσκευή EVLP, η αιμάτωση με το διάλυμα Steen και το μίγμα ερυθρών αιμοσφαιρίων ξεκινά με ροή 100 ml/min με στόχο ροής 100% της καρδιακής λειτουργίας. Αυτή ορίζεται ως 70 mL/kg/min. Ο στόχος πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας είναι <20 mm Hg. Η θερμοκρασία του εγχύματος στην αρχή της EVLP είναι 25° C. Ο αερισμός ξεκινά μόλις η θερμοκρασία έχει αυξηθεί στους 32°C και η αξιολόγηση του πνεύμονα ξεκινά όταν η θερμοκρασία φτάσει τους 37°C. Το πρωτόκολλο του Lund απαιτεί αιμάτωση στο ex vivo κύκλωμα μόνο για όσο διάστημα χρειάζεται για να ληφθούν οι αποδεκτές παράμετροι για μεταμόσχευση και χρειάζεται αξιολόγηση του μοσχεύματος κάθε μία ώρα. Οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα είναι χαμηλός αναπνεόμενος όγκος (5–7 ml/kg), θετική τελική εκπνευστική πίεση (PEEP) 5 cm H₂O, αναπνευστικός ρυθμός 20 αναπνοές ανά λεπτό και συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα (FiO₂) 50%. Κατά τη φάση της αξιολόγησης, το πρωτόκολλο Lund απαιτεί αύξηση της PEEP. Οι πνεύμονες κρίνονται αποδεκτοί για μεταμόσχευση όταν ο λόγος PO₂/FiO₂ > 300 mm Hg με φυσιολογική πνευμονική αγγειακή αντίσταση, πίεση αεραγωγών, πνευμονική συμμόρφωση και αποδεκτή ακτινογραφία [116].

Το πρωτόκολλο του Τορόντο αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο Lund ως πρόδρομό του με κάποιες μικρές αλλαγές [117]. Το διάλυμα Steen χρησιμοποιείται ως βάση ωστόσο, δεν προστίθενται ερυθρά αιμοσφαίρια. Το σκεπτικό ενάντια στη χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ότι υπάρχει πιθανότητα για αιμόλυση. Μελέτες, όμως, σε ζώα δεν έχουν δείξει σημαντικές διαφορές μεταξύ του κυτταρικού και του ακυτταρικού διαλύματος έγχυσης κατά τη διάρκεια της EVLP

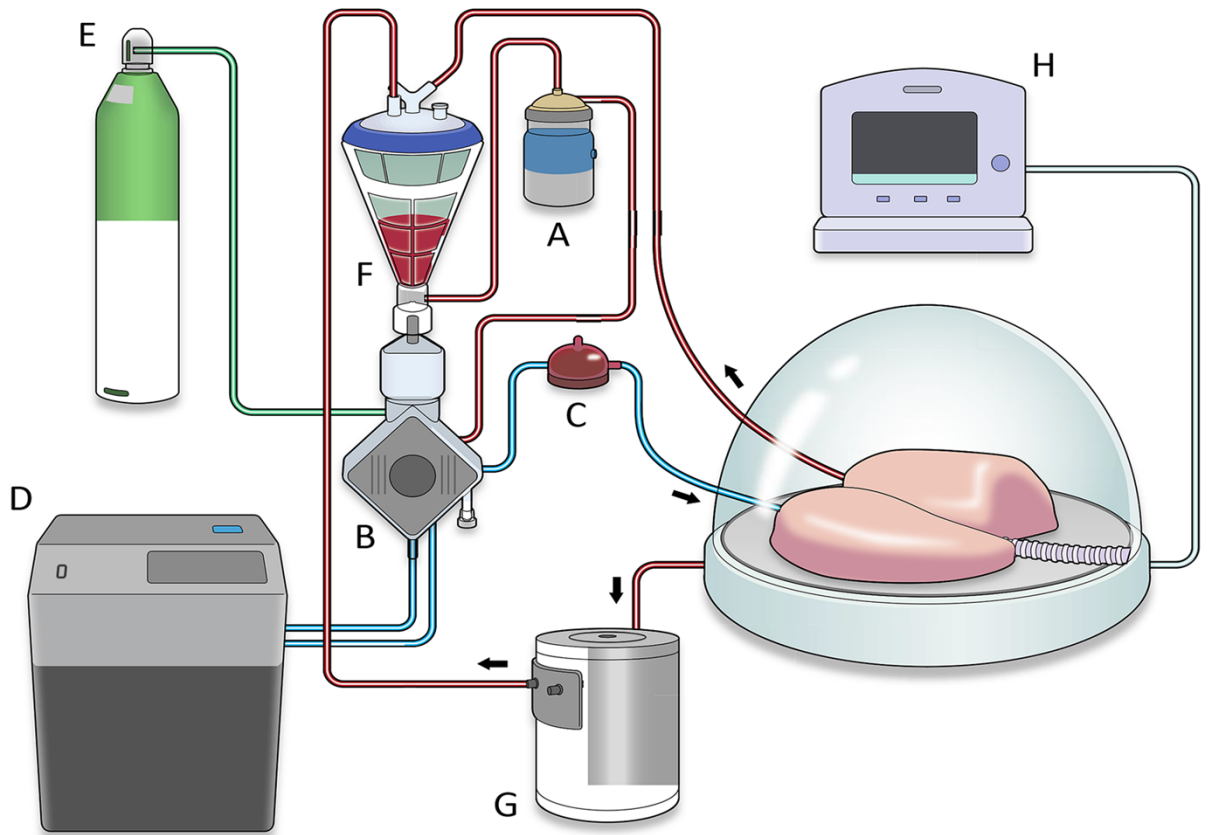
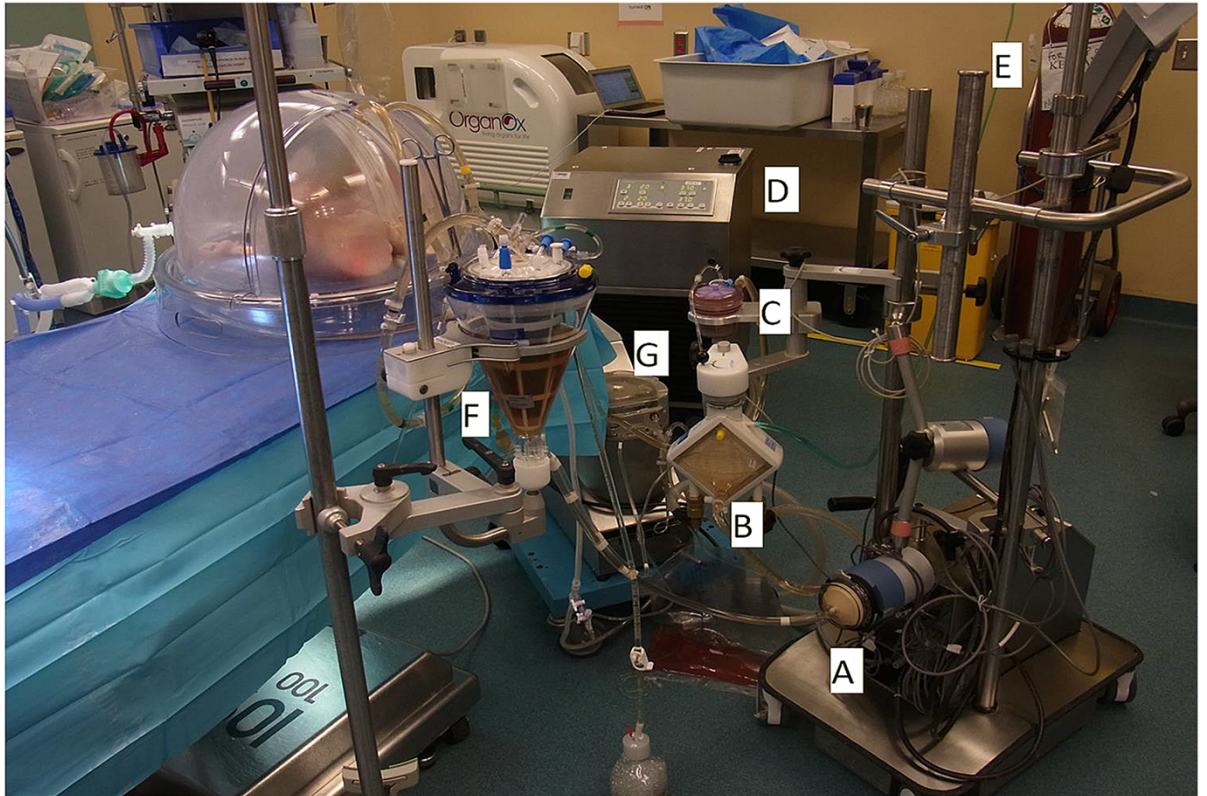
[118]. Η έγχυση ξεκινά με ροή 150 mL/min. Ο στόχος ροής αιμάτωσης των πνευμονικών αγγείων είναι το 40% της καρδιακής παροχής. Αυτό γίνεται με τη σκέψη ότι θα μειώσει την ποσότητα της απόλυτης πίεσης. Η πίεση στόχος στην πνευμονική αρτηρία είναι <15 mm Hg. Η αιμάτωση ξεκινά στους 25°C, ο αερισμός ξεκινά στους 32°C και η αξιολόγηση του μοσχεύματος ξεκινά όταν η θερμοκρασία είναι 37°C. Το πρωτόκολλο του Τορόντο απαιτεί τη συρραφή ενός ειδικού σωληνίσκου στο τμήμα του αριστερού κόλπου για παροχέτευση του κυκλώματος με κλειστό τρόπο. Αυτό επιτρέπει θετική πίεση 3–5 mm Hg στον αριστερό κόλπο – η οποία μπορεί να ρυθμιστεί αλλάζοντας το ύψος της δεξαμενής. Αυτή η θετική πίεση μεταδίδεται πίσω στην πνευμονική φλέβες και στο πνευμονικό τριχοειδές στρώμα [119]. Το πρωτόκολλο Τορόντο απαιτεί χρόνο ex vivo κυκλοφορίας τουλάχιστον 3–4 ωρών για να επιτρέψει την αποκατάσταση και την αξιολόγηση του μοσχεύματος. Η ομάδα που ανέπτυξε τη μέθοδο του Τορόντο ανέφερε επιτυχή μεταμόσχευση ακόμη και μετά από EVLP για έως 12 h [120]. Οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα στο πρωτόκολλο του Τορόντο είναι ο χαμηλός αναπνεόμενος όγκος (7 ml/kg), PEEP 5 cm H₂O, αναπνευστικός ρυθμός 7 αναπνοών ανά λεπτό και FiO₂ 21%. Κατά τη διάρκεια της φάσης αξιολόγησης, χρησιμοποιείται αναπνευστική κατακράτηση έως μέγιστη πίεση 20 mm Hg. Οι πνεύμονες πληρούν τα κριτήρια μεταμόσχευσης όταν ο λόγος PaO₂/FiO₂ > 400 mm Hg με σταθερή πίεση ΠΑ, σταθερή πνευμονική αγγειακή αντίσταση(PVR), σταθερές πιέσεις αεραγωγών, σταθερή πνευμονική συμμόρφωση και τέλος αποδεκτή ακτινογραφία θώρακος καθώς και βρογχοσκόπηση.[106]

Το Σύστημα OCS της Transmedics χρησιμοποιεί διαφορετικό έγχυμα με βάση το δικό τους διάλυμα OCS ή το Perfadex που είναι και τα δύο διαλύματα με χαμηλό ποσοστό καλίου και δεξτράνη 40. Ερυθρά αιμοσφαίρια του δότη προστίθενται στο πρωτόκολλο OCS με στόχο αιματοκρίτη 15–25%.[106]Επίσης είναι το μόνο από τα συστήματα που επιτρέπει τη μεταφορά του οργάνου οπότε και μπορεί να γίνει η αξιολόγηση με το που ληφθεί το μόσχευμα και στη διαδρομή του προς το μεταμοσχευτικό κέντρο.[114] Η κυκλοφορία ξεκινά με ροή 200 mL/min ενώ ο στόχος είναι 2–2,5 L/min δηλαδή χαμηλότερος από την καρδιακή παροχή. Όπως και στο πρωτόκολλο Lund, το σύστημα OCS απαιτεί ο αριστερός κόλπος να μείνει ανοιχτός για παθητική παροχέτευση και η πίεση στην ΠΑ να διατηρείται <20 mm Hg. Η αιμάτωση και ο αερισμός ξεκινάνε στους 32°C ενώ η αξιολόγηση του μοσχεύματος γίνεται όταν η θερμοκρασία είναι πλέον 37°C. Οι ρυθμίσεις αερισμού είναι ο χαμηλός

αναπνεόμενος όγκος (6 ml/kg), η PEEP 5 cm H₂O, φυσιολογική αναπνευστική συχνότητα 10 αναπνοές ανά λεπτό, και FiO₂ 21%. [106]

	Toronto(XPS)	Lund (Vivoline LS1)	OCS
Έγχυμα	Ακυτταρικό διάλυμα Steen	Διάλυμα Steen με ερυθρά (Hct 14%)	OCS διάλυμα με ερυθρά (Hct 15-25%)
Χαρακτήρας ροής	Φυγόκεντρος αντλία	Σωληνοειδής μη περιστρεφόμενη αντλία	Παλμική αντλία
Στόχος ροής	40% καρδιακής παροχής	100% καρδιακής παροχής	2-2,5 L/min
Πίεση αριστερού κόλπου	Κλειστός, 3-5mmHg	Ανοιχτός, 0	Ανοιχτός, 0
Θερμοκρασία έναρξης αερισμού(°C)	32	32	32
Αναπνεόμενος όγκος αέρα(ml/kg)	7	5-7	6
Αναπνευστικός ρυθμός(brm)	7	20	10
FiO ₂	0,21	0,50	0,21
Θετική τελική εκπνευστική πίεση(PEEP)(cmH ₂ O)	5	5	5
Δυνατότητα μεταφοράς	Όχι	Όχι	Ναι

Πίνακας διαφορών των τριών πρωτοκόλλων EVLP



EVLP με τη συσκευή XVIVO[9]

Τα βασικά συστατικά του συστήματος EVLP φαίνονται στην εικόνα . Στο κλειστό σύστημα, το έγχυμα κυκλοφορεί από μια φυγόκεντρη αντλία (A),μιά μεμβράνη ανταλλαγής αερίων (B), ένα φίλτρο λευκοκυττάρων (C) και κατόπιν αυτού εισέρχεται στον πνεύμονα. Η μεμβράνη ανταλλαγής αερίων είναι συνδεδεμένη με εναλλάκτη θερμότητας (D) και μια δεξαμενή αερίου (E) που έχει ένα μίγμα αερίων,για αποοξυγόνωση,αποτελούμενο από άζωτο (86%), διοξείδιο του άνθρακα (8%) και οξυγόνο (6%). Το έγχυμα εν συνεχεία ρέει έξω από τον πνεύμονα και επιστρέφει σε ένα ρεζερβουάρ(F). Το ελάχιστο διάλυμα που μπορεί να διαρρεύσει από τον πνεύμονα διασώζεται σε ένα θάλαμο και με κυλινδρική αντλία οδηγείται στο ρεζερβουάρ (G). Ο πνεύμονας αερίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα (H).[114]

Κλινικές δοκιμές

Η μέθοδος Lund χρησιμοποιήθηκε κλινικά για πρώτη φορά το 2000 από τον Dr. Steen και την ομάδα του στη Σουηδία για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας πνευμόνων που ελήφθησαν μετά από κυκλοφορικό θάνατο (DCD)[121].Η ίδια ομάδα προσάρμοσε αυτή την τεχνική για την αποκατάσταση εννέα οριακών για μεταμόσχευση πνευμόνων που αρχικά κρίθηκαν ακατάλληλοι και ανέφερε ότι έξι πνεύμονες πέτυχαν βελτιωμένη απόδοση, φθάνοντας σε μεταμοσχεύσιμη ποιότητα κατά τη σύντομη περίοδο της EVLP (μέσος χρόνος EVLP: 1 h 29 min)[122].

Η πρώτη επιτυχημένη κλινική δοκιμή στο Τορόντο αναφέρεται στο New England Journal of Medicine το 2011, χωρίς να αποδεικνύει σημαντική διαφορά μετά τη μεταμόσχευση 20 πνευμόνων που υποβλήθηκαν σε EVLP και 116 μη EVLP τυπικών πνευμόνων: η επίπτωση της πρωτογενής δυσλειτουργίας του μοσχεύματος(PGD) με βαθμό 2 ή 3 στις 72 ώρες ήταν 15% στους πνεύμονες EVLP έναντι 30% στους πνεύμονες χωρίς EVLP και η θνησιμότητα των 30 ημερών ήταν 10% στους πνεύμονες EVLP έναντι 5% στους μη EVLP[123]. Μια πιο πρόσφατη μελέτη του 2019 έχει επικεντρωθεί στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα 230 αλλομοσχευμάτων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με EVLP (24,6%) από 936 συνολικές μεταμοσχεύσεις πνευμόνων που πραγματοποιήθηκαν στο Τορόντο από το 2008 μέχρι το 2017 δείχνοντας και αυτή ότι ούτε εκεί υπήρξε σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος(CLAD) (Πνεύμονες EVLP: 70, 56 και 53% έναντι μη EVLP πνευμόνων: 72, 56 και 36% στα 3, 5 και 9 έτη μετά τη

μεταμόσχευση αντίστοιχα) ή την εν γένει επιβίωση του αλλομοσχεύματος (πνεύμονες EVLP: 73, 62 και 50% έναντι μη EVLP πνευμόνων: 72, 58, και 44% στα 3, 5 και 9 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, αντίστοιχα) [124].

Οι δύο διεθνείς κλινικές δοκιμές που χρησιμοποίησαν το OCS σύστημα ολοκληρώθηκαν πρόσφατα. Η δοκιμή INSPIRE(2018) αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη για την τυπική μεταμόσχευση αμφοτερόπλευρων πνευμόνων που πραγματοποιήθηκε σε 21 πανεπιστημιακά μεταμόσχευτικά κέντρα στις ΗΠΑ, την Ευρώπη (Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και ΗΒ),την Αυστραλία και τον Καναδά[125]. Επικεντρώθηκε στη βιωσιμότητα και την ασφάλεια της μεθόδου συντήρησης με χρήση της συσκευής OCS για 141 πνεύμονες σε σύγκριση με 165 πνεύμονες που διατηρήθηκαν με την τυπική μέθοδο της ψυχρής αποθήκευσης. Αν και η συχνότητα εμφάνισης PGD βαθμού 2 ή 3 στις 72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση δεν είχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (11,3% στο OCS έναντι 8,5% στον πάγο), η θνησιμότητα 30 ημερών ήταν αυξημένη στην ομάδα OCS (4,2%) σε αντίθεση με την καθιερωμένη τεχνική(0%). Η δοκιμή EXPAND(2019) ήταν μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε οκτώ ιδρύματα μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ, τη Γερμανία και το Βέλγιο. Αυτή η πολυκεντρική διεθνής μελέτη απέδειξε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της φορητής EVLP,με το OCS σύστημα ,για 79 πνεύμονες οριακούς για μεταμόσχευση ή απο δότες DCD .Η θνησιμότητα στον έναν μήνα ήταν 1% [126].

Η δοκιμή NOVEL(2018),στην οποία γίνεται μελέτη χρήσης πνευμόνων που αρχικά έχουν κριθεί ακατάλληλοι για μεταμόσχευση, έχει αναφέρει αποτελέσματα ενός χρόνου που δείχνουν ίδια κλινικά σημεία μεταξύ των EVLP αποκατεστημένων πνευμόνων με τη χρήση του XPS και άλλων τυπικά επιλεγμένων [127]. Αυτά τα αποτελέσματα ενός έτους έδειξαν ότι το 55% των πνευμόνων που θα είχαν απορριφθεί,αποκαταστάθηκαν και μεταμοσχεύτηκαν επιτυχώς.

Κριτήρια επιλογής πνευμόνων για EVLP και αξιολόγηση

Η EVLP,όπως φάνηκε και από τις κλινικές δοκιμές έχει γενικά υιοθετηθεί για την επέκταση των διαθέσιμων πνευμόνων για μεταμόσχευση μέσω της αξιολόγησης και της αποκατάστασης τους όταν δε θεωρούνται κατάλληλοι με τα καθιερωμένα πρωτόκολλα.Τέτοιες αιτίες απόρριψης τους θεωρούνται η κακή οξυγόνωση

($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) λόγω μαζικής ατελεκτίας ή πνευμονικού οιδήματος, η κακή πνευμονική διάταση σε άμεση διεγχειρητική εξέταση στο σημείο λήψης, η πνευμονική εμβολή ή η εστιακή πύκνωση λόγω λοίμωξης, εισρόφησης ή θλάσης του πνεύμονα. Ωστόσο, οι πνεύμονες με σημαντική πύκνωση δεν χρησιμοποιήθηκαν για αξιολόγηση με EVLP στις περισσότερες κλινικές μελέτες [123, 126, 128-130].

Στις κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν το πρωτόκολλο του Τορόντο η αξιολόγηση της πνευμονικής λειτουργίας ξεκίνησε 1 ώρα μετά την έναρξη της EVLP όταν είχε επέλθει η κατάλληλη παροχή του εγχύματος [123, 131]. Η πνευμονική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής οξυγόνωσης, της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης, των πιέσεων των αεραγωγών και της πνευμονικής συμμόρφωσης, θα πρέπει να αξιολογείται κάθε ώρα για τουλάχιστον 3 ώρες πριν ληφθεί η τελική απόφαση. Το πνευμονικό οίδημα και η πύκνωση αξιολογήθηκαν με βρογχοσκόπηση, ακτινογραφία θώρακος και άμεση ψηλάφηση των πνευμόνων, στην αξιολόγηση της 1ης και 3ης ώρας. Όταν βελτιώθηκε και σταθεροποιήθηκε η φυσιολογική πνευμονική λειτουργία δίχως επιδείνωση $\geq 15-20\%$ της βασικής, το $\Delta P O_2$ (PO_2 στον αριστερό κόλπο - PO_2 στην πνευμονική αρτηρία) ήταν $\geq 300-400$ mmHg, το πνευμονικό οίδημα μειώθηκε και οι διεισδύσεις ή η πύκνωση εξακολουθούσαν να εντοπίζονται αλλά όμως χωρίς επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση, οι πνεύμονες θεωρήθηκαν κατάλληλοι για μεταμόσχευση [123, 126, 128-130].

Δυνατότητες της EVLP

Αρχικά η EVLP μπορεί να αυξήσει κατά πολύ τον χρόνο που το όργανο δύναται να παραμείνει εκτός σώματος καθιστώντας έτσι δυνατές μεταμοσχεύσεις σε μεγάλες αποστάσεις. Μία πρόσφατη έρευνα από την ομάδα του Τορόντο ανέφερε ότι ο χρόνος συντήρησης του μοσχεύματος (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου EVLP) ήταν πάνω από 12 ώρες (μέση CIT1: 4,77 ώρες, Μέσος χρόνος EVLP: 5,0 ώρες, μέσος όρος CIT2: 5,0 ώρες) και αυτό δεν επηρέασε αρνητικά τα πρώτα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση ή την επιβίωση [132]. Σε αυτή τη μελέτη, οι συγγραφείς μετεμφύτευσαν επιτυχώς πνεύμονες με συνολικό χρόνο διατήρησης έως και 21 ώρες, Πρώτο CIT έως 9,5 h και δεύτερο CIT έως 11 h, χωρίς να βλάπτονται τα συνολικά αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, σύμφωνα με τα

αποτελέσματα μιας πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης για την περίοδο πριν και μετά την EVLP του CIT, το εκτεταμένο δεύτερο CIT μετά από EVLP πάνω από 287 λεπτά συσχετίστηκε άρρηκτα με μια αύξηση της PGD έως και 72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση και της θνησιμότητας 1 έτους [133]. Θα χρειαστούν έτσι περαιτέρω κλινικές μελέτες για τον προσδιορισμό του μέγιστου ασφαλούς χρόνου συνολικής συντήρησης και CIT πριν και μετά την EVLP.

Η EVLP μπορεί ακόμη να αυξήσει την δεξαμενή δοτών μέσω καλύτερης αξιολόγησης των μοσχευμάτων και ίσως την αποκατάστασή τους σε μερικές περιπτώσεις εφόσον δεν είναι κατάλληλα για μεταμόσχευση. Ο πνεύμονας από εγκεφαλικά νεκρό δότη υποβάλλεται σε πολλαπλά διαφορετικά τραύματα που προκαλούνται από τον εγκεφαλικό θάνατο, το μηχανικό αερισμό, τη μόλυνση και την εισρόφιση. Κάθε πνεύμονας πρέπει να διαγιγνώσκεται και στη συνέχεια να αντιμετωπίζεται μεμονωμένα με μια εξατομικευμένη προσέγγιση. Η πρόοδος της EVLP σε αυτόν τον τομέα θα είναι το επόμενο βήμα όχι μόνο για την επέκταση της δεξαμενής των δοτών αλλά και για τη βελτίωση της επιβίωσης του μοσχεύματος και συνεπώς του λήπτη, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Η εφαρμογή βελτιωμένων τεχνικών EVLP σε συνδυασμό με στοχευμένες θεραπείες και μοριακές θεραπευτικές στρατηγικές, όπως γονιδιακές και κυτταρικές (μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα) μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένη αποκατάσταση των τραυματισμένων πνευμόνων και να παρέχει ένα πλαίσιο για την εφαρμογή εξατομικευμένης ιατρικής προσέγγισης στην μεταμόσχευση πνεύμονα [134, 135, 136]. Υπάρχουν πολλά οφέλη στην αποκατάσταση των πνευμόνων εκτός του σώματος του δότη. Αυτά αφορούν τη δυνατότητα να εκτελούμε επεμβατικές και χρονοβόρες διαδικασίες, που μπορεί να είναι δύσκολο να γίνουν *in vivo* λόγω των πολλών οργάνων και της σοβαρής επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας του δότη, η δυνατότητα για στοχευμένη θεραπεία του πνεύμονα χωρίς να επηρεάζονται τα υπόλοιπα όργανα και τέλος η δυνατότητα να επιβεβαιώσουμε το αποτέλεσμα της αποκατάστασης προτού γίνει η μεταμόσχευση. Οι προκλινικές μελέτες έχουν αρχίσει να στοχεύουν και να αντιμετωπίζουν διαφορετικές μορφές τραυματισμού του πνεύμονα του δότη, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης, της εισρόφισης και του πνευμονικού οιδήματος, με καλά αποτελέσματα [137, 138, 139]. Μεταξύ αυτών, η θεραπεία λύσης θρόμβου κατά τη διάρκεια της EVLP έχει ήδη εφαρμοστεί κλινικά για τραυματισμένους πνεύμονες δότη από πνευμονική εμβολή. Υπάρχουν τρεις αναφορές περιστατικών όπου χορηγήθηκε ένας ινωδολυτικός παράγοντας (ουροκινάση ή

αλτεπλάση) στο έγχυμα της EVLP και οι πνεύμονες που υποβλήθηκαν στη θεραπεία μεταμοσχεύθηκαν επιτυχώς χωρίς καμία ινολυτική επιπλοκή, όπως αιμορραγία [140-142].

Οι προοπτικές της EVLP εκτείνονται πέρα από τη μεταμόσχευση πνεύμονα και μπορούν να επεκταθούν σε αρκετούς τομείς της ιατρικής, όπως της ογκολογίας του θώρακα. Τεχνική απομονωμένης πνευμονικής κυκλοφορίας, όπου ο πνεύμονας είναι απομονωμένος *in vivo*, μπορεί να χορηγήσει υψηλή δόση τοπικής χημειοθεραπείας με ελαχιστοποίηση της συστηματικής έκθεσης και των παρενέργειων των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Υπάρχουν κλινικές δοκιμές που απέδειξαν πως κάτι τέτοιο μπορεί να γίνει με ασφάλεια για τη θεραπεία πνευμονικών μεταστάσεων [143, 144]. Η ανάπτυξη των τεχνικών EVLP θα μπορούσαν να καταστήσουν στο μέλλον την απομονωμένη πνευμονική κυκλοφορία λιγότερο τοξική και πιο αποτελεσματική στον τομέα των χημειοθεραπειών [145].

Συντήρηση καρδιάς με εξωσωματική κυκλοφορία (EVHP)

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Παρ'ότι, τα τελευταία χρόνια, το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στη λίστα αναμονής μοσχεύματος ενός χρόνου έχει αυξηθεί, τα διαθέσιμα όργανα δεν επαρκούν ώστε να καλύψουν τις ολοένα και αυξανόμενες ανάγκες που δημιουργούνται λόγω του πληθυσμού.[146] Τα αλλομοσχεύματα πολλές φορές απορρίπτονται λόγω ποιότητας ή διαφόρων άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τον δότη μειώνοντας έτσι ακόμα περισσότερο την διαθεσιμότητα.[172] Επίσης, η καθιερωμένη διαδικασία μεταφοράς του οργάνου, το οποίο αποσπάται μετά από εγκεφαλικό θάνατο, είναι η SCS η οποία όμως καθιστά το όργανο ευάλωτο σε αυξημένο ισχαιμικό χρόνο. Αυτό φαίνεται πως μειώνει τα ποσοστά κυρίως της βραχυπρόθεσμης επιβίωσης κατόπιν μεταμόσχευσης αλλά μερικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι μπορεί να σχετίζεται και με τη μακροπρόθεσμη επιβίωση, ακόμη και 20 χρόνια μετά.[147-151] Για τους συγκεκριμένους λόγους γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης του τομέα της εξωσωματικής κυκλοφορίας με την οποία όχι μόνο θα ελαχιστοποιείται ο χρόνος κατά τον οποίο η καρδιά μένει χωρίς οξυγόνο αλλά και θα μπορεί να γίνεται καλύτερη αξιολόγηση υπό σχεδόν φυσιολογικές συνθήκες. Μέχρι στιγμής η μόνη συσκευή που χρησιμοποιείται κλινικά, αν και είναι ακόμα υπό έρευνα, είναι το σύστημα OCS της Transmedics με το οποίο γίνεται νορμοθερμική εξωσωματική κυκλοφορία.

Συσκευές

HMP

Η υποθερμική εξωσωματική συντήρηση της καρδιάς βρίσκεται ακόμα σε προκλινικό στάδιο. Το σύστημα που χρησιμοποιείται είναι το LifeCradle της BridgetoLife. Είναι μικρό, φορητό, εύκολα διαχειρίσιμο από ένα μόνο άτομο και διαθέτει σύστημα συνεχούς απεικόνισης των παραμέτρων συντήρησης του οργάνου. Ένα θετικό του συγκεκριμένου συστήματος είναι ότι μπορεί γρήγορα και εύκολα να μετατραπεί η μεταφορά σε SCS εφόσον παρουσιαστεί κάποια δυσλειτουργία χωρίς να υπάρχει μεγάλη πιθανότητα καταστροφής του οργάνου. Παρόλ' αυτά υπάρχουν διάφορες προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν.[75] Η καρδιά έχει πιά αυξημένη ανάγκη οξυγόνωσης σε σχέση με τα υπόλοιπα όργανα. Τα στοιχεία δείχνουν ότι ρυθμοί ροής τουλάχιστον 10 mL/100 g καρδιακού ιστού ανά λεπτό είναι επαρκείς για την κάλυψη αυτών των απαιτήσεων αλλά παραμένει ασαφές το κατά πόσο τέτοιοι ρυθμοί αυξάνουν τη ζημιά που προκαλείται από το οξυγόνο στο μυοκάρδιο.[152] Ένα άλλο ζήτημα είναι η αξιολόγηση του οργάνου που αυτή τη στιγμή περιορίζεται στη βιοχημική ανάλυση του εγχύματος, το οποίο παρέχει ελάχιστες πληροφορίες για τη λειτουργικότητα του. Τέλος, ο έλεγχος μέσω της απεικόνισης παραμέτρων περιορίζεται μόνο στο ρυθμό ροής, την πίεση και τη θερμοκρασία.[75]



LifeCradle για υποθερμική εξωσωματική συντήρηση καρδιάς
(<https://bridgetolife.com/lifecradle/>)

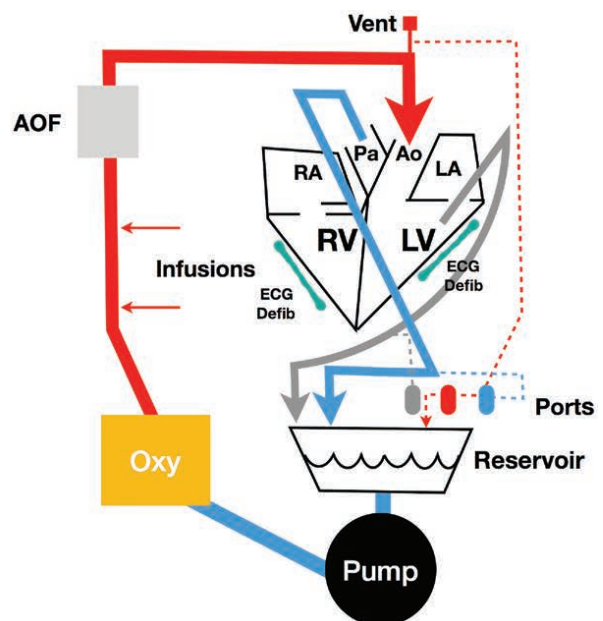
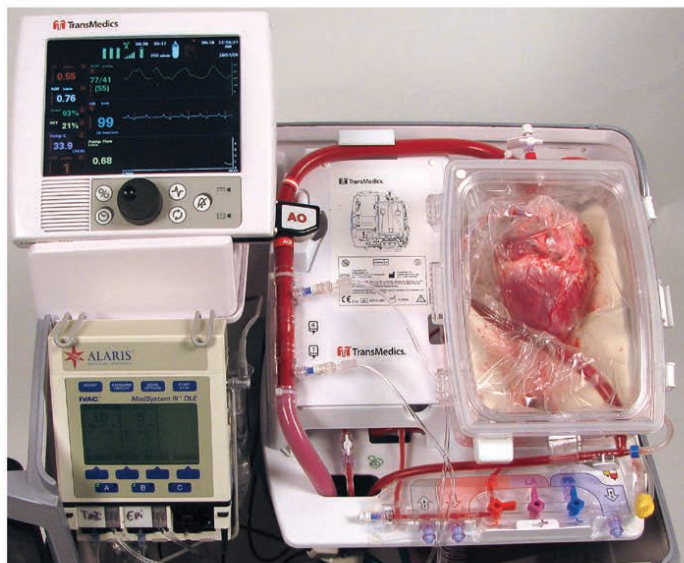
NMP

Η καρδιακή συντήρηση με χρήση SCS συνήθως ψύχει την καρδιά στους τέσσερις βαθμούς Κελσίου χρησιμοποιώντας ένα από τα πολλά διαθέσιμα καρδιοπληγικά διαλύματα και μεταφορά του οργάνου σε πάγο [153,154]. Αυτή τη στιγμή η μόνη συσκευή για EVHP που χρησιμοποιείται κλινικά για μεταμόσχευση καρδιάς είναι το σύστημα OCS της TransMedics(MA, ΗΠΑ). Η TransMedics ιδρύθηκε από τον χειρουργό W Hassanein,ο οποίος είναι επίσης Διευθύνων Σύμβουλος και πρόεδρος της εταιρείας [155]. Μια πρώιμη καρδιακή συσκευή περιγράφηκε σε ένα μοντέλο χοίρου το 1998 από τους Hassanein et al. που συνέκρινε υποθερμικά συντηρούμενες μη παλλόμενες καρδιές με νορμοθερμικά συντηρούμενες πλήρως λειτουργικές. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι υποθερμικές καρδιές ήταν σημαντικά πιο όξινες σε σχέση με τις νορμοθερμικές, απαιτούσαν σοκ συνεχούς ρεύματος για να επανέλθουν στο φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό και άρχισαν να παρουσιάζουν επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας 2 ώρες μετά την επαναιμάτωση [156]. Η συσκευή OCS που χρησιμοποιείται σήμερα μιμείται κλινικά

τις συνθήκες διαβίωσης σε περιβάλλον 34 βαθμών Κελσίου και διατηρεί μια καρδιά που χτυπά προσομοιάζοντας έτσι όσο είναι δυνατό τη φυσιολογία του σώματος. Ένα καρδιοπληγικό διάλυμα χρησιμοποιείται αρχικά για τη διακοπή της λειτουργίας της καρδιάς του δότη, η οποία στη συνέχεια διασωληνώνεται στο OCS. Οι σωλήνες προσδένονται στην αορτή, την πνευμονική αρτηρία και στον ανοιγμένο αριστερό κόλπο περνώντας διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας απευθείας στην αριστερή κοιλία.[106] Μερικές φορές χρειάζεται ένα σοκ ρεύματος για την αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Το OCS περιλαμβάνει μια μονάδα διάχυσης με ενσωματωμένο οξυγονωτή, παλμική αντλία και ένα μείγμα μαννιτόλης, ινσουλίνης, αντιβιοτικών, μεθυλπρεδνιζολόνης, διττανθρακικού νατρίου, πολυβιταμίνων και 1,2–1,5 L αίματος του δότη.[157] Η αδενosίνη και η επινεφρίνη εγχέονται για να διατηρηθεί η πίεση της αορτικής αιμάτωσης και η στεφανιαία ροή [158]. Η πίεση της αιμάτωσης διατηρείται στα 65-90 mmHg και η στεφανιαία ροή στα 650- 850 ml/min [157]. Οι μεταβολικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού οξέος, μπορούν να παρακολουθούνται [159]. Το OCS έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά από το 2006, όπου η πρώτη καρδιά μεταμοσχεύτηκε χρησιμοποιώντας το στο Κέντρο Καρδιάς της Βόρειας Ρηνανίας-Βεστφαλίας [160].



Σύστημα OCS από την transmedics για νορμοθερμική κυκλοφορία(<https://www.transmedics.com/ocs-hcp-heart/>)



OCS (TransMedics, Άντοβερ, Μασαχουσέτη).[61] Ao : αορτή , AOF : αορτική ροή , ECG Defib : απινιδωτής-ηλεκτροκαρδιογράφημα , Εγχύσεις, θύρες έγχυσης φαρμάκων. LA : αριστερός κόλπος , LV : αριστερή κοιλία , Oxy : οξυγονωτής , Pa : πνευμονική αρτηρία , Θύρες δειγματοληψίας αορτής,αριστερής κοιλίας και πνευμονικής αρτηρίας. Παλμική αντλία ,RA : δεξιός κόλπος, RV : δεξιά κοιλία.[162]

Κλινικές δοκιμές

HMP

Δεν υπάρχουν πολλά κλινικά δεδομένα για την υποθερμική εξωσωματική συντήρηση καρδιάς. Παρόλ' αυτά τα διαθέσιμα δείχνουν πως πρόκειται για μία ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο. Πρώιμες μελέτες σε σκύλους και χοίρους έδειξαν ότι η HMP δύναται να διατηρήσει μέτρια επίπεδα οξυγόνου με χαμηλή συσσώρευση γαλακτικού οξέος και επαρκή μακροπρόθεσμη λειτουργία. [163,164] Οι Van Caenegem et al συνέκριναν 16 καρδιές χοίρων συντηρημένες με HMP με 16 καρδιές SCS και βρήκαν πως οι πρώτες είχαν μικρότερη συγκέντρωση μεταβολικών αποβλήτων και καλύτερο δείκτη σύσπασης αλλά δεν υπήρχε διαφορά στη στεφανιαία ροή. [165] Κατέληξαν στο ότι η συντήρηση με HMP παρείχε ανώτερη λειτουργική επαναφορά του οργάνου και χαμηλότερες ενεργειακές απώλειες αλλά δε μπόρεσαν να δώσουν σαφή απάντηση ως προς τη μακροχρόνια βιωσιμότητα ή το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης. Σε μία άλλη μελέτη που διεξάγεται στη Σουηδία σε ανθρώπους φαίνεται πως η HMP δεν είναι απλά ασφαλής αλλά σχετίζεται επίσης και με μειωμένη απελευθέρωση καρδιακών ενζύμων σε σχέση με την SCS. Ωστόσο η έρευνα παραμένει ακόμα σε αρχικά στάδια και έτσι υπάρχουν ακόμα πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Κάποια από αυτά τα ερωτήματα αφορούν τη θνησιμότητα μοσχεύματος και δότη καθώς και τα οικονομικά πλεονεκτήματα ή μειονεκτήματα της HMP έναντι της SCS. Τέλος, δεν έχει διευκρινιστεί ποιές πιέσεις και συνθέσεις του εγχύματος μπορούν να παρέχουν τα βέλτιστα αποτελέσματα. [75]

NMP

Για την NMP, αντιθέτως, έχουν γίνει πολλές δοκιμές τόσο πολυκεντρικές όσο και από μεμονωμένες ομάδες ιατρών. Οι μεγαλύτερες περιλαμβάνουν την PROTECT, την PROCEED II και την EXPAND. Η PROTECT ήταν μία δοκιμή η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ευρώπη κατά τα έτη 2006-2007 στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Γερμανία. Σκοπό είχε να αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της συσκευής OCS. Περιελάμβανε 20 ασθενείς και τα

αποτελέσματα της ήταν 100% επιβίωση ασθενών στις 7 και 30 ημέρες με μέσο κρύο ισχαιμικό χρόνο(CIT) 76 λεπτά και μέσο θερμό ισχαιμικό χρόνο 222 λεπτά.[166]

Η δοκιμή PROCEED II έγινε στις ΗΠΑ τα έτη 2010-2013. Συμπεριελάμβανε 130 ασθενείς, 67 των οποίων μεταμοσχεύθηκαν με χρήση της OCS και 63 με τη συμβατική SCS. Στόχος της δοκιμής ήταν η καταγραφή της επιβίωσης ενός μήνα του ασθενή και του μοσχεύματος. Τα ποσοστά τα οποία αναφέρθηκαν ήταν παρόμοια με 94% επιβίωση στην ομάδα OCS και 97% στην SCS ($p > 0,05$). Ο χρόνος παραμονής του οργάνου εκτός σώματος ήταν 324 λεπτά στην OCS ενώ 195 λεπτά στην SCS. Επίσης 5 καρδιές χρειάστηκε να απορριφθούν από την ομάδα της OCS και αιτίες αυτού υπήρξαν τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος σε 4 εξ αυτών και οι δυσκολίες διασωλήνωσης του μοσχεύματος λόγω νόσου του συνδετικού ιστού σε 1. Δεν είναι γνωστό το κατά πόσο αυτά τα όργανα θα επιβίωναν εφόσον είχαν μεταμοσχευθεί.[167] Αποτελέσματα 2 χρονών της PROCEED II δημοσιεύθηκαν το 2017 και ακόμη δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών (72.2% OCS έναντι 81.6% SCS με $p = 0,38$).[168]. Παρόλ' αυτά το 2021 δεδομένα πενταετίας που δόθηκαν σε επιτροπή αξιολόγησης του FDA έδειξαν χαμηλότερη επιβίωση στην OCS ομάδα (65.3% έναντι 83.4% με SCS).[169]

Η EXPAND (2019) ήταν μία διεθνής δοκιμή, χορηγούμενη από την Transmedics, που στόχο είχε την αξιολόγηση της συσκευής OCS όσον αφορά την επιβίωση 30 ημερών και 24 ωρών χωρίς πρωτογενή δυσλειτουργία του μοσχεύματος (PGD).[170] Οι καρδιές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διευρυμένων κριτηρίων δηλαδή χρόνος αποκλεισμού της αορτής μεγαλύτερος από ή ίσος με 4 ώρες ή περισσότερες από 2 ώρες με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ηλικία δότη 45–55 ετών χωρίς καρδιακό καθετηριασμό, ηλικία μεγαλύτερη των 55 ετών, πάχος οπίσθιου τοιχώματος ≥ 12 – ≤ 16 mm, χρόνος διακοπής άνω των 20 λεπτών, κλάσμα εκτίναξης της αριστερής κοιλίας (LVEF) 40–50%, αγγειογραφία με ανωμαλίες του αυλού, δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα, αλκοολισμό ή διαβήτη χωρίς σημαντική νόσο των στεφανιαίων αρτηριών (CAD). Σε δεδομένα που παρουσιάστηκαν το 2019, 93 καρδιές είχαν συντηρηθεί με το OCS που προηγουμένως είχαν απορριφθεί κατά μέσο όρο 66 φορές από το United Network for Organ Sharing για μεταμόσχευση [171]. Από αυτές το 81% τελικά μεταμοσχεύθηκαν. Η επίπτωση σοβαρής PGD ήταν 10,7%, η επιβίωση 30 ημερών ήταν 94,7% ενώ η 6μηνη επιβίωση ήταν 88%. Αυτά τα αρχικά δεδομένα υποδηλώνουν ασφαλή και αποτελεσματική

χρήση της συσκευής για επέκταση των κριτηρίων μεταμόσχευσης, αν και τα πλήρη στοιχεία δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί.[172]

Δοκιμές από μεμονωμένες ομάδες ιατρών είχαν αντίστοιχα αποτελέσματα όσον αφορά την ασφάλεια της OCS.Οι Koerner et al.(2014) κατέληξαν στο ότι δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά επιβίωσης στις 30 μέρες,1 χρόνο και 2 χρόνια σε σύγκριση με την κλασική μέθοδο SCS καθώς και πως υπήρξε μία τάση για μείωση της PGD με τη χρήση της συσκευής νορμοθερμικής συντήρησης(15.3% SCS , 6.89% OCS, $p = 0.2$)καθώς και της αιμοκάθαρσης(25.3% SCS ,10% OCS, $p = 0.05$).[20]Οι Garcia Saez et al(2015) και Kaliyev et al(2020) συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της SCS με την OCS σε ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούσαν συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας(LVAD).Λόγω της ανατομικής πολυπλοκότητας τους,αυτοί οι ασθενείς πολλές φορές χρειάζονται παραπάνω χρόνο προετοιμασίας πριν μεταμοσχευθούν αυξάνοντας έτσι τον κρύο ισχαιμικό χρόνο (CIT) στον οποίο θα εκτεθεί το μόσχευμα.Τα αποτελέσματα έδειξαν πως στην ομάδα SCS απαιτήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας μετά τη μεταμόσχευση (66.7% SCS , 36.7% OCS , $p = 0.028$) και (60% SCS , 24% OCS , $p = 0.02$) αντίστοιχα.Η δοκιμή των Garcia Saez et al κατέδειξε μειωμένη επιβίωση στις 30 μέρες της ομάδας με SCS(73.3% SCS ,100% OCS, $p = 0.03$) ενώ οι Kaliyev et al βρήκαν παρόμοιο ποσοστό επιβίωσης(100% στην SCS , 96% στην OCS)[173,174]

Δυνατότητες EVHP

Βάσει των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων η νορμοθερμική EVHP φαίνεται να είναι ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εργαλείο για τη μεταμόσχευση καρδιάς. Υπάρχουν κάποια ερωτήματα ,που τέθηκαν από την επιτροπή αξιολόγησης του FDA, στα οποία εκκρεμεί βέβαια απάντηση όπως η κλινική χρησιμότητα της μέτρησης γαλακτικού οξέος και η πιθανή βλάβη του μυοκαρδίου .Παρόλ'αυτά η EVHP παρέχει τα μέσα της επέκτασης της δεξαμενής των δοτών συμπεριλαμβάνοντας σε μεταμοσχεύσεις καρδιές οι οποίες θα απορρίπτονταν αλλιώς λόγω έλλειψης μεθόδου για καλύτερη αξιολόγηση τους . Η EVHP έχει επίσης αναδυόμενο ρόλο στους δωρητές DCD. Η ταξινόμηση του Μάαστριχτ για DCD περιγράφει τέσσερις

κατηγορίες, όπου η κατηγορία III είναι μια προγραμματισμένη απόσυρση της υποστήριξης που διατηρεί τη ζωή που αναμένεται να οδηγήσει σε κυκλοφορική διακοπή [175,176]. Ο ισχαιμικός τραυματισμός επαναιμάτωσης εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της περιόδου ακινητοποίησης μεταξύ καρδιακής ανακοπής και σύνδεσης στη συσκευή, κατά τη διάρκεια του οποίου το μόσχευμα υφίσταται υποξικό τραυματισμό και εξάντληση του ATP[175]. Το OCS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη αξιολόγηση των λειτουργικών παραμέτρων αυτών των οργάνων πριν από τη μεταμόσχευση. Ακόμη δίνει επίσης τη δυνατότητα εκτέλεσης δομικής και λειτουργικής αξιολόγησης του μοσχεύματος. Καθετηριασμός του αριστερού μέρους της καρδιάς είναι δυνατός στο OCS [177] όπως και η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με χρήση ηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης [178]. Μέτρηση του γαλακτικού οξέος μπορεί να αποκαλύψει υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις όπως στεφανιαία νόσο [179] ενώ το τελικό γαλακτικό στον ορό είναι ένας ευαίσθητος και ειδικός προγνωστικός παράγοντας της λειτουργίας του μοσχεύματος[180]. Σε μια περίπτωση, η OCS χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό στεφανιαίας διατομής ενός 18χρονου δότη που δεν είχε υποβληθεί σε καρδιακό καθετηριασμό. Υπήρχε προοδευτική αύξηση γαλακτικού οξέος και υποκίνηση του μοσχεύματος που οδήγησε στη διάγνωση. Αυτό ήταν κάτι το οποίο δεν θα είχε ανιχνευθεί με τη συμβατική SCS [181]. Εκτός από αυτά η EVHP μπορεί επίσης να παρέχει το χρόνο που απαιτείται για την πιο δύσκολη προετοιμασία των παραληπτών με VAD και ενήλικων ασθενών με συγγενής καρδιοπάθεια των οποίων η ανατομία είναι πιο σύνθετη από την κλασική.[172]

Υπάρχουν αρκετές κυτταρικές και βιομηχανικές τεχνικές στον ορίζοντα με την ανάπτυξη της τεχνολογίας μηχανικής κυκλοφορίας. Μια ενδιαφέρουσα προοπτική η οποία θα μπορούσε να ερευνηθεί αφορά τη χρήση μεσεγγυματικών βλαστοκυττάρων με σκοπό τον περιορισμό της φλεγμονής και έτσι μείωση των ποσοστών δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Οι μελέτες που έχουν γίνει πάνω σε αυτό, όμως, περιορίζονται μόνο στη μεταμόσχευση πνεύμονα.[134,182] Η EVHP θα μπορούσε επίσης να γίνει μια πλατφόρμα για γονιδιακή θεραπεία, επιτρέποντας τη γενετική τροποποίηση ενός αλλομοσχεύματος πριν από τη μεταμόσχευση. Παράδειγμα αυτού αποτελεί ένα μοντέλο OCS χοίρου, στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ένας αδενοϊικός φορέας για την παροχή μιας αλληλουχίας που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη λουσιφεράση. Η λουσιφεράση είναι ένα ένζυμο το οποίο παράγει φως όταν οξειδώνει το υπόστρωμα του.[183] Η πρωτεΐνη αυτή εμφανιζόταν κατόπιν σε όλο το

αλλομόσχευμα, με παρουσία της στους καρδιακούς θαλάμους και τη στεφανιαία αγγείωση υποδεικνύοντας πως η πιθανότητα για γονιδιακή θεραπεία με την ανάπτυξη της επιστήμης είναι κάτι παραπάνω από εφικτή στο μέλλον[184].

Τέλος, άλλη μια συσκευή εξωσωματικής κυκλοφορίας πέρα από την OCS έχει αναπτυχθεί αλλά βρίσκεται ακόμα σε προκλινική φάση [185-187], η συσκευή LifeCradle για υποθερμική συντήρηση. Χρειάζεται παρ'όλα αυτά περαιτέρω έρευνα και κλινικές δοκιμές για να υπάρξουν κάποια βέβαια δεδομένα.

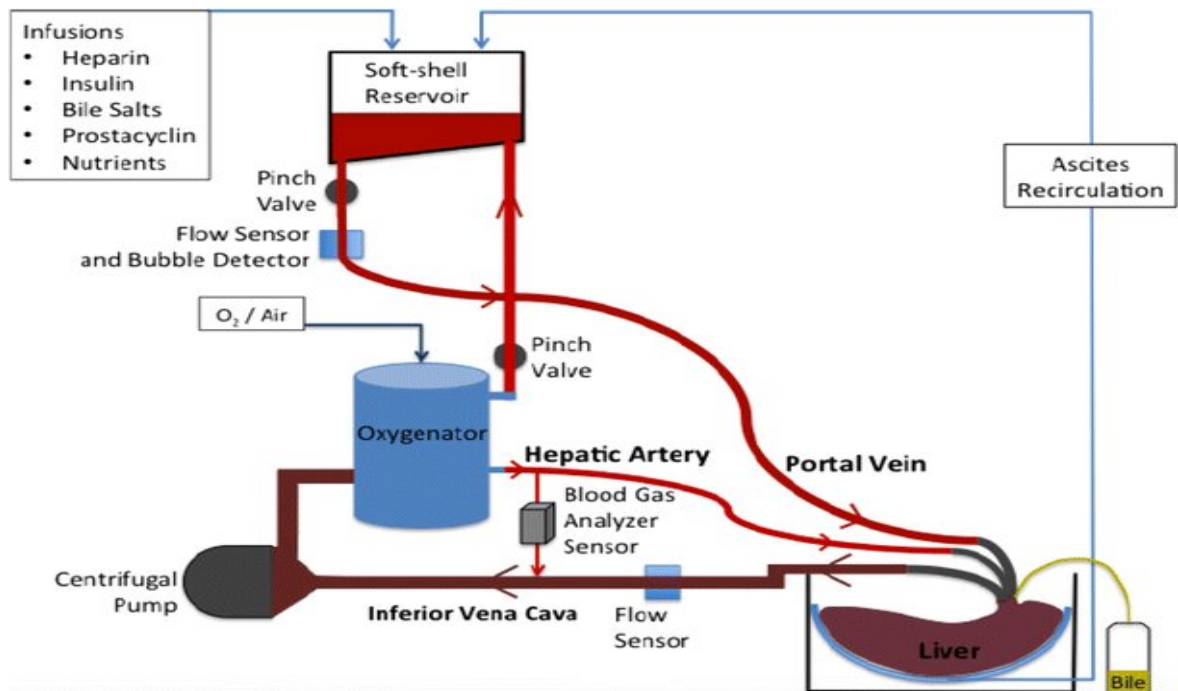
Συντήρηση ήπατος με εξωσωματική κυκλοφορία(Ex-vivo Liver Perfusion)

Συσκευές

Τέσσερις συσκευές υπάρχουν διαθέσιμες για εξωσωματική συντήρηση ήπατος. Αυτές περιλαμβάνουν την Lifeport Liver Transporter της Organ Recovery για υποθερμική κυκλοφορία, την OrganOx Metra και την OCS της Transmedics για νορμοθερμική κυκλοφορία καθώς και την Liver Assist της XVIVO η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και με τους δύο τρόπους.[75]

Η Lifeport Liver Transporter κάνει χρήση του SPS-1 διαλύματος συντήρησης το οποίο είναι ίδιας σύστασης με αυτό του UW(University of Wisconsin). Το σύστημα αυτό είναι βασισμένο πάνω στο πρωτότυπο που είχε δημιουργηθεί στο Columbia University Medical Center και στο New York Presbyterian Hospital. Δεν έχει πάρει ακόμα άδεια για κλινική χρήση.[188]

Το OrganOx Metra ,ένα από τα δύο μηχανήματα για νορμοθερμική συντήρηση, έχει έναν στιβαρό σχεδιασμό για ευκολία στη μεταφορά και ασφαλή αποθήκευση όταν δεν χρησιμοποιείται. Περιέχει μπαταρία για τη μεταφορά του όταν δεν τροφοδοτείται από δίκτυο και αυτορυθμιζόμενη παροχή οξυγόνου αφαιρώντας έτσι την ανάγκη μεταφοράς δοχείων αερίου. Περιλαμβάνει έναν πίνακα ελέγχου με τρία μόνο βασικά κουμπιά: έναρξης πάυσης και αφαίρεσης.[189]. Το OrganOx Metra διαθέτει ενσωματωμένο online μετρητή αερίων αίματος (Terumo CD1-500) μαζί με αλγόριθμους ελεγχόμενους από λογισμικό για τον έλεγχο του PO₂ και PCO₂ (εντός φυσιολογικών ορίων), θερμοκρασία (37 °C), μέση αρτηριακή πίεση (65–75 mm Hg) και πίεση κάτω κοίλης φλέβας (0–2 mm Hg). Το ήπαρ εγχύεται από το μηχανήμα μέσω της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας. Η παροχεύεση γίνεται από την κάτω κοίλη φλέβα μέσω μιάς φυγόκεντρου αντλίας και αφού το μη οξυγονωμένο αίμα περάσει από τον οξυγονωτή αποθηκεύεται σε δεξαμενή ή περνάει απευθείας στην ηπατική αρτηρία. Το έγχυμα στη δεξαμενή αποστραγγίζεται υπό τη βαρύτητα στην πυλαία φλέβα. Το σύστημα αυτό επιτρέπει τη συντήρηση ήπατος μέχρι και 24 ώρες .[190]



Σύστημα OrganOx Metra[191]

Η άλλη συσκευή που χρησιμοποιείται για νορμοθερμική συντήρηση είναι το OCS Liver της Transmedics. Προμηθεύει το ήπαρ με αίμα, οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά διαμέσω εγχύματος. Περιλαμβάνει χολικά άλατα, τα οποία προστίθενται στο υγρό έγχυσης και έναν σάκο για τη συλλογή της χολής από το ήπαρ. Είναι πλήρως φορητή ενώ ο πίνακας ελέγχου παρέχει πληροφορίες για τη θερμοκρασία, το ρυθμό ροής του διαλύματος και τις πιέσεις. Έχει λάβει έγκριση για κλινική χρήση από τον FDA.[192]

Η συσκευή Liver Assist της XVIVO είναι η μόνη η οποία μπορεί να συντηρήσει το όργανο από υποθερμικές θερμοκρασίες 12 βαθμών Κελσίου μέχρι και νορμοθερμικές στους 37 βαθμούς Κελσίου. Έχοντας περισσότερα από 10 χρόνια κλινικής εφαρμογής αυτή η συσκευή είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη για συντήρηση ήπατος με εξωσωματική κυκλοφορία. Οι δύο αντλίες παρέχουν οξυγονωμένη κυκλοφορία με παλμική αιμάτωση μέσω της ηπατικής αρτηρίας και συνεχούς ροής μέσω της πυλαίας φλέβας. Η συσκευή προσαρμόζει αυτόματα τη ροή του εγχύματος βάσει της φυσικής αντίστασης του οργάνου. Οι συνθήκες μπορούν να ρυθμιστούν ανάλογα την κατάσταση από το κλινικό προσωπικό που χειρίζεται το μηχάνημα.[193]



Πάνω αριστερά : Lifeport Liver Transporter (<https://www.renovatebio.com/>), Πάνω δεξιά : OrganOx Metra (<https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/organox-metrar-system-p200035>), Κάτω αριστερά : OCS Liver της Transmedics (<https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/organ-care-system-ocs-liver-p200031>) , Κάτω δεξιά : Liver Assist της Xvivo (<https://www.organ-assist.nl/first-rejected-liver-transplant/>)

Κλινικές δοκιμές

HMP

Ανάλογα με την τεχνική κυκλοφορίας που χρησιμοποιείται όπως η έγχυση ενός ή δύο αγγείων και εφόσον εκτελείται ενεργή οξυγόνωση του διαλύματος ή όχι, η υποθερμική κυκλοφορία μπορεί να διαχωριστεί ως εξής: HMP: υποθερμική κυκλοφορία χωρίς οξυγόνωση, HOPE: υποθερμική κυκλοφορία με οξυγόνωση και D-HOPE: διπλή υποθερμική κυκλοφορία με οξυγόνωση. Στην HMP και την D-HOPE τα ηπατικά μοσχεύματα συνδέονται στην πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία ταυτόχρονα, καθιστώντας τα έτσι συστήματα διπλών αγγείων [194-198]. Στην HOPE χρησιμοποιείται αποκλειστικά ένα αγγείο, η πυλαία φλέβα [199-201]. Η πρώτη κλινική δοκιμή της HMP έγινε από τους Guarrera et al. το 2010, συνολικά 20 ασθενείς έλαβαν μοσχεύμα ήπατος με HMP και συγκρίθηκαν με έναν αντίστοιχο αριθμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος βάσει του τυπικού πρωτοκόλλου της SCS. Για την HMP χρησιμοποιήθηκε ένα τροποποιημένο φορητό σύστημα για bypass της Medtronic. Αν και δεν γινόταν ενεργή οξυγόνωση του διαλύματος έγχυσης (Vasosol®) αναφέρθηκαν σταθερές πιέσεις οξυγόνου καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας (μέση τιμή $137,2 \pm 4,8$ mmHg). Δεν παρατηρήθηκε περίπτωση PNF ενώ EAD υπήρξε σε 1 μόνο ασθενή στην ομάδα HMP και σε 5 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,08$). Η επιβίωση τον πρώτο χρόνο ασθενή και οργάνου ήταν 90% και στις δύο ομάδες χωρίς θάνατο που να σχετίζεται με τη λειτουργία του μοσχεύματος. Ωστόσο, η ομάδα HMP είχε σημαντικά μικρότερη διάρκεια νοσηλείας (HLS) ($p = 0,006$) και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα μετεγχειρητικά μέγιστης ασπαρτικής αμινοτρανσφοράσης (AST) ($p = 0,011$), μέγιστης αμινοτρανσφοράσης της αλανίνης (ALT) ($p = 0,044$), σύνολο χολερυθρίνης ($p = 0,042$) και κρεατινίνη ορού ($p = 0,013$) [197]. Αφού επιβεβαιώθηκε η ασφάλεια και η βιωσιμότητα της HMP η ομάδα επέκτεινε τα κριτήρια ένταξης σε δότες διευρυμένων κριτηρίων (ECD). Το 2015 η ίδια ομάδα δημοσίευσε αποτελέσματα 31 «ορφανών» μοσχευμάτων ECD που μεταμοσχεύθηκαν μετά από HMP σε σύγκριση με ηπατικά μοσχεύματα συντηρούμενα με SCS [198]. Τα περιλαμβανόμενα όργανα που ορίστηκαν ως ECD προέρχονταν είτε από δότη ηλικίας άνω των 65 ετών, είτε ήταν θετικά σε ιό ηπατίτιδας C με μακροστεάτωση 15%, είτε είχαν

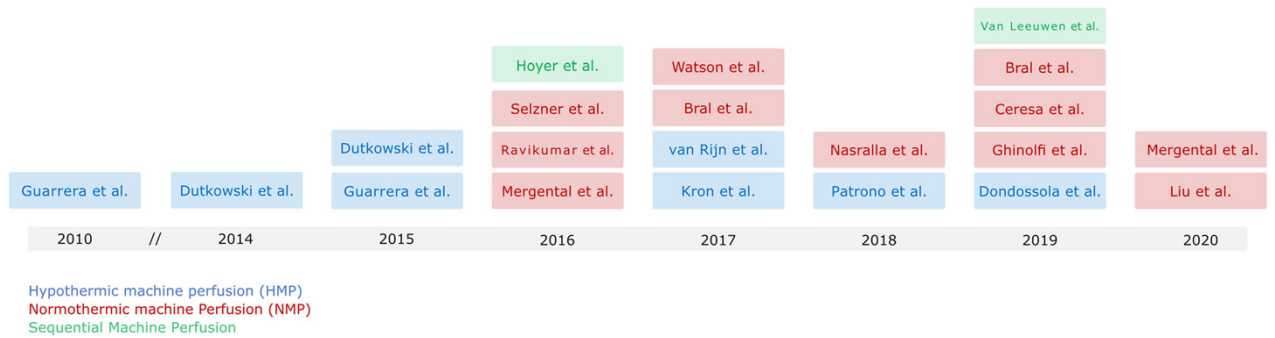
μεγαλύτερη από 25% μακροφουσαλιδώδης στεάτωση κατόπιν βιοψίας ή υπήρχε σημαντική ένδειξη ισχαιμικής βλάβης του δότη (AST ή ALT ορού δότη > 1000 IU/L). Ο όρος «ορφανό» χρησιμοποιήθηκε για να υποδείξει ότι τα μοσχεύματα είτε αποκλείστηκαν από όλα τα κέντρα της περιοχής UNOS(Κέντρα μεταμόσχευσης Ηνωμένων Πολιτειών) προέλευσής τους, είτε από όλα τα κέντρα της Περιφέρειας 9 του UNOS(Νέα Υόρκη και Δυτικό Βερμόντ).Στη μελέτη αυτή αναφέρθηκε μία εμφάνιση PNF στην ομάδα HMP και δύο στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,612$)ενώ υπήρξαν και 15 περιστατικά EAD εκ των οποίων 6 παρατηρήθηκαν στην ομάδα HMP και 9 στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,384$). Τρεις περιπτώσεις αγγειακών επιπλοκών εμφανίστηκαν στην ομάδα HMP και δύο περιπτώσεις στην ομάδα SCS, με 1 έτος επιβίωσης 83,8% και 80,0% αντίστοιχα. Σημαντικά λιγότερες επιπλοκές των χοληφόρων παρατηρήθηκαν στην ομάδα HMP ($p = 0,001$). Ακόμα η εμφάνιση στενώσεων τους, ως αιτία για επιπλοκή, διέφερε μεταξύ των ομάδων ($p = 0,031$). Οι ασθενείς στην ομάδα HMP είχαν σημαντικά μικρότερο HLS ($p = 0,001$), με χαμηλότερη μέγιστη τιμή ALT ορού την μετεγχειρητική ημέρα 1 (POD)($p = 0,049$) και χαμηλότερη κρεατινίνη ορού στην 5η POD ($p = 0,02$). καμία ανεπιθύμητη δεν παρατηρήθηκε λόγω δυσλειτουργίας της συσκευής [197, 198].

Η μέθοδος HOPE εισήχθη για πρώτη φορά στην κλινική πράξη το 2014 ως μια σειρά από 8 μεταμοσχεύσεις ήπατος DCD που δημοσιεύτηκε από τους Dutkowski et al. Η αρχική δοκιμή πραγματοποιήθηκε με σκοπό την επανεισαγωγή των DCD δοτών στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ζυρίχης (Ελβετία) μετά από σχεδόν μια δεκαετία κενού λόγω των αλλαγών στους νόμους. Ξεκινώντας με το πρώτο διαθέσιμο μόσχευμα ήπατος DCD, εφαρμόστηκε ένα πρωτόκολλο συντήρησης που περιλαμβάνει HOPE, με την πρόθεση να αποτρέψει αρνητικά αποτελέσματα. Χρησιμοποιώντας μια συσκευή της Organ Assist (που τώρα αποτελεί μέρος της εταιρείας XVIVO) τα μοσχεύματα εγχέονταν αποκλειστικά μέσω της πυλαίας φλέβας με οξυγονωμένο διάλυμα γλυκονικού UW σε πιέσεις κάτω των 3 mmHg. Η επιβίωση μοσχεύματος στους 6 μήνες ήταν 100%, χωρίς περιπτώσεις PNF, καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, ενδοηπατικής χολαγγειοπάθειας των χοληφόρων ή θρόμβωσης ηπατικής αρτηρίας αν και παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις επιπλοκών των εξωηπατικών χοληφόρων [199]. Για καλύτερη αξιολόγηση της επίδρασης της HOPE στα DCD μοσχεύματα ήπατος μια ανάλυση των διεθνών περιπτώσεων δημοσιεύτηκε από τους Dutkowski et al. ,το επόμενο έτος, συγκρίνοντας το αποτελέσματα 25 μοσχευμάτων DCD που υποβλήθηκαν σε HOPE με 50 SCS DCD

και 50 SCS DBD[200].Μεταμόσχευση με HOPE επαναλήφθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ζυρίχης, ενώ ελήφθησαν δεδομένα μεταμοσχεύσεων SCS DCD από τα μεταμοσχευτικά προγράμματα του Ρότερνταμ (Ολλανδία) και του Μπέρμινχαμ (Ηνωμένο Βασίλειο).Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης αποτελούσαν η συχνότητα και η σοβαρότητα των επιπλοκών των χοληφόρων εντός του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση. Τα δευτερεύοντα σχετίζονταν με τον IRI του ήπατος καθώς και τη λειτουργία και επιβίωση του μοσχεύματος.Ο συνολικός χρόνος συντήρησης που αναφέρθηκε ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα HOPE ($p = 0,002$). Συγκρίνοντας τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα, τα μοσχεύματα DCD που συντηρήθηκαν με HOPE ανέπτυξαν λιγότερες περιπτώσεις EAD ($p = 0,046$) και είχαν μειωμένα επίπεδα μέγιστης AST ($p = 0,04$), μέγιστης ALT ($p = 0,02$) και μέγιστης χολερυθρίνης ($p = 0,016$) σε σύγκριση με την ομάδα SCS DCD. Δεν εμφανίστηκε κανένα σύμβαμα PNF στη HOPE ενώ όσον αφορά τις επιπλοκές των εξωηπατικών χοληφόρων, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, αν και σημαντικά λιγότερες περιπτώσεις ενδοηπατικής χολαγγειοπάθειας σημειώθηκαν σε μοσχεύματα DCD με την HOPE ($p = 0,013$). Τέλος η επιβίωση ενός έτους με τη HOPE ήταν πολύ υψηλότερη(90% έναντι 69% των DCD με SCS) ($p = 0,035$). Σε σύγκριση με τα DBD SCS μοσχεύματα δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές [200]. Μια τρίτη μελέτη η οποία περιελάμβανε χρήση της HOPE πραγματοποιήθηκε επίσης από τον όμιλο της Ζυρίχης και δημοσιεύτηκε το 2017 από τους Kron et al..Σε αυτήν μεταμοσχεύτηκαν 6 λιπώδεις μοσχεύματα(με στεάτωση).Αφορμή για αυτή τη δοκιμή υπήρξαν κάποιες παρατηρήσεις σε τρωκτικά οι οποίες δημοσιεύθηκαν στο ίδιο άρθρο.Τα μοσχεύματα είχαν μέση μεγαφουσαλιδώδη στεάτωση 30% (20–30%) με 5 από αυτά να προέρχονται από δότες DCD. Δεν υπήρχαν περιπτώσεις PNF και η επιβίωση των ασθενών στον ένα χρόνο ήταν 100%. Σε σύγκριση με μια ομάδα DBD λιπωδών μοσχευμάτων με SCS παρόμοιας ηλικίας δοτών και ληπτών καθώς και συνολικού χρόνου συντήρησης, η HOPE είχε χαμηλότερη ALT μετά την επαναιμάτωση ($p = 0,04$) με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης ασθενών τον πρώτο χρόνο($p = 0,04$) [201].

Η D-HOPE αξιολογήθηκε για πρώτη φορά το 2017 από τους Van Rijn et al. στην Ολλανδία. Στη δοκιμή έλαβαν μέρος 10 ασθενείς και το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Liver Assist της XVIVO.Το έγχυμα αποτελούταν από 4 λίτρα διαλύματος UW, συμπληρώθηκε με 3 mmol/l γλουταθειόνης και οξυγονώθηκε σε πιέσεις άνω των 450 mmHg από δύο κούφιους μεμβρανικούς οξυγονωτές ινών. Η επιβίωση μοσχευμάτων και ασθενών στους 6 μήνες και τον πρώτο χρόνο ήταν 100%.

Σε σύγκριση αποτελεσμάτων με μια αντίστοιχη ομάδα 20 μοσχευμάτων SCS DCD, η μέγιστη ALT ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα D HOPE ($p = 0,006$), όπως και η χολερυθρίνη ορού στην POD 7 ($p = 0,044$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη μονάδα εντατικής θεραπείας ($p = 0,475$) ή στο HLS ($p = 0,88$). Αξιοσημείωτο είναι το ότι 3 ασθενείς της ομάδας D-HOPE εμφάνισαν υποκαλαιμία μετά την επαναιμάτωση ($p = 0,03$), χωρίς όμως σημαντικές διαφορές σε άλλες μετεγχειρητικές επιπλοκές[196]. Πρόσφατα, το 2018 και το 2019, δημοσιεύτηκαν δύο ακόμη άρθρα με χρήση D-HOPE[194,195]. Οι Dondossola et al. χρησιμοποίησαν το D-HOPE σε 5 μοσχεύματα DCD και 2 μοσχεύματα DBD τα οποία απαιτούσαν παρατεταμένο χρόνο συντήρησης ενώ οι Patrono et al. ανέφεραν τη χρήση του D-HOPE σε 4 περιπτώσεις υψηλού κινδύνου μεταμόσχευσης ήπατος DBD. Αυτοί οι κίνδυνοι αφορούσαν προβλήματα του δότη, σοβαρότητα της ηπατικής νόσου στον λήπτη ή και τα δύο ταυτόχρονα[194,195]. Η συσκευή Liver Assist χρησιμοποιήθηκε και στις δύο μελέτες. Στη δοκιμή των Dondossola et al. υπήρξαν 3 περιπτώσεις συνδρόμου επαναιμάτωσης (PRS) χωρίς όμως κάποιο συμβάν PNF. Από την άλλη EAD εμφανίστηκε σε 2 περιπτώσεις (1 μόσχευμα DCD και 1 μόσχευμα DBD). Ένα DBD μόσχευμα απορρίφθηκε εν τέλει μετά από πρόσθετη αξιολόγηση μέσω νορμοθερμικής εξωσωματικής κυκλοφορίας (NMP). Κατόπιν παρακολούθησης 270 (106- 582) ημερών, η επιβίωση ασθενών και μοσχεύματος ήταν 100% με καμία επιπλοκή των χοληφόρων [44]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από τους Patrono et al. με επιβίωση ασθενών και μοσχεύματος 100% σε παρακολούθηση 6 μηνών. Δεν υπήρχε κλινική ενδείξη για ισχαιμική χολαγγειοπάθεια ενώ τα συμβάματα που προέκυψαν ήταν μία περίπτωση συνδρόμου επαναιμάτωσης και δύο EAD.[194]



Χρονολογική σειρά δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών. Τα χρώματα αναλογούν στη μέθοδο εξωσωματικής συντήρησης που ακολουθήθηκε. Μπλε: υποθερμική, Κόκκινο : νορμοθερμική, Πράσινο : σταδιακή μηχανική κυκλοφορία[202]

NMP

Η πρώτη δοκιμή για την NMP έγινε από τους Ravikumar et al. το 2016 [203] και σύντομα ακολούθησαν δύο βορειοαμερικανικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν από τους Selzner et al. το 2016 και τους Bral et al. το 2017 [204, 205]. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για όλες αυτές τις μελέτες ήταν η OrganOx Metra[203-205]. Το έγχυμα αποτελούταν από Gelofusine στις δοκιμές των Ravikumar et al. και Bral et al. [203, 205], ενώ οι Selzner et al. χρησιμοποίησαν διάλυμα Steen[204]. Σε όλες τις δοκιμές προστέθηκαν τρεις μονάδες συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ώστε να γίνει η οξυγόνωση. Η κυκλοφορία ξεκίνησε αμέσως μετά την ανάκτηση των οργάνων ώστε να μην χρειασθεί περίοδος όπου η συντήρηση θα γινόταν με SCS. Δότες DCD και τυπικοί δότες DBD εντάχθηκαν σε όλες τις μελέτες, αν και το ποσοστό των DCD ήταν υψηλότερα στη δοκιμή των Bral et al. (40% έναντι 20% στις μελέτες των Selzner et al. και Ravikumar et al.). Ο πρωταρχικός στόχος όλων των μελετών ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και της βιωσιμότητας του NMP στη μεταμόσχευση ανθρώπινου ήπατος. Συνολικά αναφέρθηκαν 42 μοσχεύματα NMP από τα οποία τα 39 μεταμοσχεύθηκαν επιτυχώς [203-205]. Ένα μόσχευμα χάθηκε στη δοκιμή των Bral et al. λόγω τεχνικού σφάλματος (μια συστροφή της πυλαίας φλέβας απέτρεψε την κυκλοφορία) [205]. Τα δύο άλλα μοσχεύματα απορρίφθηκαν από τους Selzner et al. λόγω κακής απόδοσης κατά τη διάρκεια της NMP οπότε δε θεωρήθηκαν

κατάλληλα για μεταμόσχευση[204]. Καμία περίπτωση PNF δεν αναφέρθηκε και η επιβίωση ασθενών και μοσχεύματος ήταν 100% στις 30 ημέρες [203-205]. Στη δοκιμή των Selzner et al. η παρακολούθηση περιορίστηκε στους τρεις μήνες και σε αυτήν δεν υπήρξε καμία περίπτωση επιπλοκής των χοληφόρων ή αποτυχίας του μοσχεύματος [204]. Οι Bral et al. ανέφεραν παρακολούθηση 6 μηνών, χωρίς περίπτωση επιπλοκών στα χοληφόρα και με επιβίωση ασθενών 89% [205]. Επιβίωση ασθενών έξι μηνών και ενός έτους αναφέρθηκαν από τους Ravikumar et al. οι οποίες ήταν 100% και 95%, αντίστοιχα [203]. Ο χρόνος παραμονής στην εντατική και η HLS δεν διέφεραν πολύ από την ομάδα ελέγχου SCS στις μελέτες των Selzner et al. και Ravikumar et al. [203, 204], ενώ ήταν περισσότερος σε αυτήν του Bral et al. (MEΘ $p = 0,004$, HLS $p = 0,01$) [205]. Τέλος, οι Ravikumar et al. ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα μέγιστης AST σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με NMP ($p = 0,034$) [203].

Το 2018 διεξήχθη από τους Nasralla et al. η πρώτη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη δοκιμή, συγκρίνοντας το NMP με το SCS. Σε αυτή τη δοκιμή 334 μοσχεύματα ήπατος τυχαιοποιήθηκαν για μεταμόσχευση με NMP ή με SCS από τα οποία έγινε επιτυχής μεταμόσχευση των 121 με NMP και των 101 με SCS. Στη μελέτη συμμετείχαν επτά μεταμοσχευτικά κέντρα από τέσσερις διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες. Η συσκευή επιλογής ήταν η OrganOx Metra. Η μελέτη πέτυχε το πρωταρχικό της στόχο σχετικά με τα μέγιστα επίπεδα AST του λήπτη μετά τη μεταμόσχευση, παρουσιάζοντας μείωση των επιπέδων μέγιστης τιμής κατά 49,4% στην ομάδα NMP ($p < 0,001$). Η πιθανότητα για EAD ήταν 74% χαμηλότερη στην ομάδα NMP (12 από 119) σε σύγκριση με την ομάδα SCS (29 από 97) ($p < 0,001$), όπως και τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού ($p = 0,029$). Δεν αναφέρθηκαν διαφορές σχετικά με την μονάδα εντατικής θεραπείας ή την HLS. Επιπλέον, η επιβίωση ασθενούς και μοσχεύματος 1 έτους ήταν παρόμοια, με την επιβίωση ασθενών 95,8% έναντι 97% και επιβίωση μοσχεύματος 95% έναντι 96% στις ομάδες NMP και SCS αντίστοιχα. Μόνο ένα κρούσμα PNF σημειώθηκε στη μελέτη και ήταν στην ομάδα NMP. Αξιοσημείωτο είναι πως πολύ χαμηλότερα ποσοστά απόρριψης σημειώθηκαν στην NMP σε σύγκριση με την SCS ($p = 0,008$), με μεγαλύτερο διάμεσο χρόνο συντήρησης στην NMP ομάδα ($p < 0,001$) [206]. Παρόμοια αποτελέσματα για τη συχνότητα της EAD και την μέγιστη τιμή της AST σημειώθηκαν σε μια άλλη μη τυχαιοποιημένη μελέτη που δημοσιεύθηκε από τους Liu et al. το 2020. Αυτή η δοκιμή πραγματοποιήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος

ως έγχυμα και την επίδειξη της ασφάλειας και της βιωσιμότητας ως προς τη χρήση μίας μη εμπορικής συσκευής εξωσωματικής κυκλοφορίας κατασκευασμένη από το ίδιο το κέντρο μεταμοσχεύσεων [207]. Πραγματοποιήθηκε NMP σε 21 μοσχεύματα εκ των οποίων τα 38% ελήφθησαν από δότες DCD. Στις περισσότερες περιπτώσεις η κυκλοφορία ξεκίνησε κατά την άφιξη του μοσχεύματος στο κέντρο μεταμόσχευσης ενώ είχε προηγηθεί συντήρηση με SCS. Μια μελέτη σε χοίρους έδειξε πως καθυστέρηση έναρξης της NMP με αυτόν τον τρόπο είχε ως αποτέλεσμα κατώτερη λειτουργία του οργάνου.[208] Για τον λόγο αυτό δύο μελέτες δημοσιεύτηκαν το 2019 συγκρίνοντας άμεση έναρξη της NMP σε σχέση με μια προσέγγιση pSCS-NMP [209, 210]: Οι Bral et al. διεξήγαγαν μια μη τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ένα κέντρο όπου 17 μοσχεύματα ξεκίνησαν άμεσα NMP αμέσως μετά την ανάκτηση τους και συγκρίθηκαν με 26 τα οποία προήλθαν από απομακρυσμένες τοποθεσίες με SCS.Ο πρωταρχικός στόχος της έρευνας ήταν η επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων 30 ημερών ο οποίος ήταν 100% και στις δύο ομάδες.Επιπλέον δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ούτε στην επιβίωση 3 και 6 μηνών ($p = 0,1$),περιπτώσεων EAD ($p = 0,29$), μέγιστων επιπέδων παραμέτρων ηπατικής λειτουργίας στην πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα (AST $p = 0.63$, ALT $p = 0.95$, χολερυθρίνη $p = 0.43$, INR(χρόνος προθρομβίνης) $p = 0.95$) και χοληφόρων επιπλοκών($p = 0,69$). Ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα της έρευνας ήταν πως ο χρόνος παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και η HLS ήταν μικρότερα στην ομάδα pSCS-NMP(MEΘ $p = 0,004$; HLS $p = 0,001$).[209]Την ίδια χρονιά, μια άλλη δοκιμή που διερεύνησε την βιωσιμότητα του pSCS-NMP δημοσιεύτηκε από τους Ceresa et al..Στην πολυκεντρική αυτή μελέτη pSCS-NMP πραγματοποιήθηκε σε 30 μοσχεύματα που λήφθηκαν από δότες DBD (74%) και DCD (26%).Αυτά συγκρίθηκαν με μια ομάδα 104 μοσχευμάτων που συντηρούνταν με συνεχή NMP. Τα μοσχεύματα αυτά ήταν μέρος της δοκιμής των Nasralla et al. το 2018. Η μελέτη απέδειξε την ασφάλεια και τη βιωσιμότητα της pSCS-NMP ως προς την επιβίωση μοσχεύματος 30 ημερών (94%) .Επίσης δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση όσον αφορά τα μέγιστα επίπεδα AST στον ορό ($p = 0,92$),τις περιπτώσεις EAD ($p = 0,75$), το σύνδρομο επαναιμάτωσης ($p = 0,99$),τις μείζονες επιπλοκές ($p = 0,99$) και την HLS ($p = 0,88$) ή το χρόνο παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας ($p = 0,93$). Η επιβίωση ενός έτους του μοσχεύματος ήταν 84% όπως και στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,08$) [210]. Αξίζει να αναφερθεί, όπως και στην δοκιμή των Bral et al. [209], ότι η NMP συνέβαλε στο να γίνουν περισσότερες μεταμοσχεύσεις κατά τη διάρκεια της

ημέρας δηλαδή παρείχε περισσότερο χρόνο στους κλινικούς ιατρούς να προγραμματίσουν την διεξαγωγή του χειρουργείου[210].

Σε σύγκριση με τις προσεγγίσεις SCS και HMP, η NMP επιτρέπει τη διατήρηση του μοσχεύματος σε μεταβολικά ενεργή κατάσταση, όχι μόνο μειώνοντας τους ισχαιμικούς χρόνους αλλά και επιτρέποντας την *ex situ* αξιολόγηση του μεταβολισμού του. Διαφορετικά κριτήρια καλής λειτουργίας έχουν προταθεί αν και η κλινική αξιολόγηση εξακολουθεί να είναι σε εκκρεμότητα [211-213, 214, 215]. Μέχρι σήμερα, οι αναφερόμενες αξιολογήσεις βιωσιμότητας κατά τη διάρκεια του NMP βασίζονται σε μια ολιστική ερμηνεία των διαφορετικών παραμέτρων κυκλοφορίας όπως η κάθαρση γαλακτικού οξέος, η παραγωγή χολής, το pH του εγχύματος, ο μεταβολισμός γλυκόζης, οι ρυθμοί ροής και οι τρανσαμινάσες στο έγχυμα. Σε συνδυασμό με τα ευρήματα των Nasralla et al. όπου το NMP οδηγεί σε χαμηλότερο ποσοστό απόρριψης των μοσχευμάτων [206], οι Cardini et al. διαπίστωσαν ότι η δυνατότητα αξιολόγησης του μοσχεύματος μέσω της NMP οδήγησε σε αύξηση της πιθανότητας χρήσης του σε αντίθεση με την εφαρμογή μόνο των τωρινών κριτηρίων[216]. Το 2016, οι Mergental et al. ανέφεραν επιτυχή μεταμόσχευση πέντε ηπατικών μοσχευμάτων μετά από αξιολόγηση (κάθαρση γαλακτικού, παραγωγή χολής, pH, ροές ηπατικής αρτηρίας και πυλαίας φλέβας και ομοιογένεια κυκλοφορίας μοσχεύματος) μέσω NMP. Τα συγκεκριμένα μοσχεύματα είχαν προηγουμένως απορριφθεί από όλα τα κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου. Η επιβίωση των ασθενών ήταν 100% μετά από παρακολούθηση 6-19 μήνες και δεν αναφέρθηκε κανένα κρούσμα PNF [212]. Τέλος, μια ακόμη δοκιμή που διερεύνησε τη χρήση του NMP για την αξιολόγηση βιωσιμότητας μοσχευμάτων από ECD δημοσιεύτηκε από τους Watson et al. το 2017. Κατόπιν 12 μεταμοσχεύσεων τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν ήταν επιβίωση ενός έτους μοσχεύματος και ασθενών 83% και 92% αντίστοιχα [213].

Σταδιακή μηχανική κυκλοφορία

Μια εναλλακτική τεχνική, αντί των HMP και NMP, για τη ρύθμιση των θερμοκρασιών κυκλοφορίας χρησιμοποιήθηκε το 2016 από τους Hoyer et al.. Αποδείχθηκε με αυτήν η ασφάλεια της ελεγχόμενης οξυγονωμένης επαναθέρμανσης (COR) σε έξι μεταμοσχεύσεις ήπατος [217]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, μοσχεύματα που συντηρούνταν ήδη με SCS συνδέθηκαν με μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας για 90 λεπτά πριν από την μεταμόσχευση. Η θερμοκρασία του εγγύματος αυξήθηκε σταδιακά από 10 °C σε 20 °C κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας. Η επιβίωση ασθενών και μοσχεύματος ήταν 100% μετά από παρακολούθηση 6 μηνών και τα μοσχεύματα COR κατέδειξαν μειωμένα μέγιστα επίπεδα τρανσαμινασών στη μετεγχειρητική περίοδο (AST $p = 0,023$ και ALT $p = 0,038$) [64]. Πρόσφατα, η ομάδα δημοσίευσε αποτελέσματα έχοντας επεκτείνει τον αριθμό των ασθενών και αναφέρουν ποσοστά επιβίωσης για 1, 3 και 5 έτη σε 100%, 100% και 93,8% αντίστοιχα [218].

Μια άλλη αντίστοιχη δοκιμή που δημοσιεύτηκε από τους van Leeuwen et al. το 2019 κατάφερε να συνδυάσει τα ευεργετικά χαρακτηριστικά της D-HOPE και της NMP για την αναζωογόνηση του μοσχεύματος και την αξιολόγηση της βιωσιμότητας του [211]. Χρησιμοποιήθηκε HBOC-201, ένας φορέας οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη αλλά χωρίς κύτταρα, επιτρέποντας την αδιάλειπτη μετάβαση από D-HOPE, με COR, σε NMP. Τα μοσχεύματα μεταφέρθηκαν με SCS στο κέντρο μελέτης και αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της NMP. Μοσχεύματα που πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια βιωσιμότητας (γαλακτικό στο έγχυμα $< 1,7$ mmol/L, pH 7,35 έως 7,45, παραγωγή χολής > 10 mL, pH χολής $> 7,45$) μεταμοσχεύθηκαν στη συνέχεια (11 από τα 16 συνολικά). Η επιβίωση ασθενών και μοσχεύματος στους 3 και 6 μήνες ήταν 100%. [211]

Δυνατότητες της συντήρησης ήπατος με εξωσωματική κυκλοφορία

Όπως και με τα προηγούμενα όργανα έτσι και με το ήπαρ η δυνατότητα της συντήρησης με εξωσωματική κυκλοφορία έχει επιφέρει πολλά πλεονεκτήματα στον τομέα των μεταμοσχεύσεων. Η διαθεσιμότητα των οργάνων αυξάνεται λόγω της καλύτερης αξιολόγησης τους, χρησιμοποιώντας έτσι όργανα τα οποία σε αντίθετη

περίπτωση θα απορρίπτονταν.Ειδικά με τη νορμοθερμική κυκλοφορία όπου οι συνθήκες προσομοιάζουν σχεδόν απόλυτα αυτές του σώματος η αξιολόγηση μπορεί να γίνει με ακρίβεια αλλά και σε περίπτωση δυσλειτουργίας του μοσχεύματος να υπάρξει ενδεχόμενο βελτίωσης της λειτουργίας του.Ακόμη,οι μεγαλύτεροι χρόνοι βιωσιμότητας του οργάνου εκτός σώματος σημαίνουν προγραμματισμένα χειρουργεία,τα οποία μπορούν να γίνουν κατα τη διάρκεια της ημέρας και όχι ως επείγοντα περιστατικά, αλλά και μεταφορά των μοσχευμάτων σε προηγουμένως μη επιτρεπτές τοποθεσίες λόγω απόστασης.Αν και παραμένει να καθιερωθούν πιο σαφή πρωτόκολλα , αφού η έρευνα είναι ακόμα στην αρχή της ,η χρήση των συσκευών εξωσωματικής κυκλοφορίας στο ήπαρ φαίνεται πως θα γίνει όλο και πιο συχνή στο μέλλον ως η βέλτιστη τεχνική συντήρησης.Αναμένεται ποιά μορφή θα επικρατήσει από τις HMP,HOPE,D-HOPE και NMP βάσει των νέων μελετών που θα διεκπεραιωθούν τα επόμενα χρόνια.[202]

Επίλογος

Ανακεφαλαιώνοντας , η εξωσωματική κυκλοφορία έχει αλλάξει ριζικά τον τομέα των μεταμοσχεύσεων και αναμένεται να διαδραματίσει όλο και σπουδαιότερο ρόλο στο μέλλον.Από τον 19ο αιώνα με τη δημιουργία των πρώτων συσκευών και των πειραμάτων σε μεμονωμένα όργανα και ζώα μέχρι σήμερα η εξέλιξη της ήταν ραγδαία.Παρόλ' αυτά παραμένει σε αρχικά στάδια σε σχέση με τις προοπτικές της και την εφαρμογή της στην κλινική πράξη για την συντήρηση διαφόρων οργάνων.

Όργανα στα οποία έχουν γίνει αρκετές κλινικές δοκιμές αποτελούν οι πνεύμονες,η καρδιά και το ήπαρ.Η εξωσωματική συντήρηση , όμως , των πνευμόνων αποτελεί την πιο διεξοδικά μελετημένη χρήση της συγκεκριμένης τεχνολογίας για τον σκοπό αυτό.Διαθέσιμες συσκευές υπάρχουν στο εμπόριο και για τα τρία όργανα,από διαφορετικές εταιρείες , οι οποίες όμως δεν έχουν όλες την ίδια συχνότητα χρήσης και τον ίδιο όγκο ερευνητικών δεδομένων να τις υποστηρίζουν.Παρά τις υπάρχουσες μελέτες παραμένει η ανάγκη ακόμα μεγαλύτερης κατανόησης των μηχανισμών που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν τη διεργασία καθώς και της καθιέρωσης σαφών πρωτοκόλλων όσον αφορά τους βιοδείκτες καλής λειτουργίας των οργάνων και της αποφυγής διαφόρων ανεπιθύμητων.

Στο άμεσο μέλλον η συντήρηση μοσχευμάτων με τη βοήθεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας , εφόσον λάβει την σπουδαιότητα που της αρμόζει και καταστεί προτεραιότητα στην έρευνα , μπορεί να φέρει την επανάσταση στον τομέα των μεταμοσχεύσεων.Ο αυξημένος χρόνος συντήρησης σε σχέση με την κλασική μέθοδο της ψυχρής αποθήκευσης , η δυνατότητα για καλύτερη αξιολόγηση της λειτουργίας του οργάνου όπως και η πιθανή αποκατάσταση του σε περίπτωση που δεν πληροί τα καθιερωμένα κριτήρια για μεταμόσχευση θα αυξήσουν κατά πολύ τα διαθέσιμα μοσχεύματα.Με αυτόν τον τρόπο θα μπορέσουν να σωθούν πολλοί άνθρωποι οι οποίοι σήμερα περιμένουν αγωνιωδώς στη λίστα προτεραιότητας και πολλές φορές καταλήγουν δίχως να τους παρέχεται η δυνατότητα μεταμόσχευσης.

Βιβλιογραφία:

- [1] Cusimano R, Cusimano M, Cusimano S. The genius of Alexis Carrel, Can. Med Assoc J 1984; 131: 1142.
- [2] Persijn G. Alexis Carrel. Transpl Int. 2012 Apr;25(4):367-8. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01455.x. PMID: 22417008.
- [3] Armitage WJ, Tullo AB, Larkin DF. The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. Br J Ophthalmol. 2006 Oct;90(10):1222-3.
- [4] Timsit, M. O., Kleinclauss, F., & Thuret, R. (2016). *Histoire chirurgicale de la transplantation rénale. Progrès En Urologie*, 26(15), 874–881. doi:10.1016/j.purol.2016.08.003
- [5] Murray JE. Edith Helm (April 29, 1935—April 4, 2011): the world's longest surviving transplant recipient: letter to the editor. Am J Transplant 2011;11:1545—6
- [6] Murray JE. Nobel Prize Lecture: the first successful transplants in man. Stanford.edu; 1990 <https://web.stanford.edu/dept/HPS/transplant/html/murray.html>
- [7] Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963;117:659-76.
- [8] Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg. 1968;168(3):392-415.
- [9] Venuta F, Van Raemdonck D. History of lung transplantation. J Thorac Dis. 2017 Dec;9(12):5458-5471.
- [10] Hardy JD, Araslan S, Webb WR. Transplantation of the lung. Ann Surg 1964;160:440-8. 10.1097/00000658-196409000-00008
- [11] Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery. 1967 Jun;61(6):827-37.
- [12] Brink J.G., Hassoulas J. The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town. Cardiovasc. J. Afr. 2009;20:31–35.
- [13] Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL, et al. Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. Ann Thorac Surg 1969;8:30e42.
- [14] Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. Ann Thorac Surg 1970;9:489-515. 10.1016/S0003-4975(10)65544-0

- [15] Losman JG, Campbell CD, Reploge RL, et al. Joint transplantation of the heart and the lungs. Past experience and present potentials. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1982;23:440-52.
- [16] Cooper JD. Lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1989;47:28-44. 10.1016/0003-4975(89)90229-4
- [17] Wildevuur CRH, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970;9:489-515. 10.1016/S0003-4975(10)65544-0
- [18] Reitz BA. The first successful combined heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:867e9.
- [19] Reitz BA, Pennock JL, Shumway NE. Simplified operative method for heart and lung transplantation. *J Surg Res* 1981;31:1-5. 10.1016/0022-4804(81)90022-6
- [20] Reitz BA, Wallwork J, Hunt SA, et al. Heart and lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557-64. 10.1056/NEJM198203113061001
- [21] Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Jr, et al. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186:1065-74. 10.1001/jama.1963.63710120001010
- [22] A definition of irreversible coma: report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205:337-40. 10.1001/jama.1968.03140320031009
- [23] Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-9. 10.1016/S0140-6736(00)04195-7
- [24] Lim MW The history of extracorporeal oxygenators *Anaesthesia*. 2006; 61: 984-995
- [25] Von Schröder W. Über die Bildungstätte des Harnstoffs. *Archiv Fur Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1882; 15: 364–402.
- [26] Abeles M. Über Secretion aus der überlebenden durchbluteten Niere *Sitzungsberichte der mathematisch-naturwissenschaftlichen Classe der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften*. Wien. 1883; 87:187–98.
- [27] Kermack WO, Lambie CG. An automatic perfusion apparatus. *J Physiol*. 1925;60:24–5.
- [28] Skutul K. Über Durchströmungsapparate. *Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere*. 1908;123:249–73.
- [29] Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH. History of extracorporeal circulation: the conceptional and developmental period. *J Extra Corpor Technol*. 2003 Sep;35(3):172-83. PMID: 14653416.
- [30] von Frey M. Versuche über den Stoffwechsel des Muskels. *Archiv für Physiologie. Physiologische Abtheilung des Archives für Anatomie und Physiologie*. Herausgegeben von Emil du Bois-Reymond. 1885;9:533–62.

- [31] Jacobj C. Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender Organe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Naunyn/ Schmiedeberg) 1890;26:388–397.
- [32] Embley EH, Martin CJ. The action of anaesthetic quantities of chloroform upon the blood vessels of the bowel and kidney; with an account of an artificial circulation apparatus. J Physiol. 1905;32: 147–58.
- [33] Neubauer O, Groß W. Zur Kenntnis des Tyrosinabbaus in der künstlich durchbluteten Leber. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie. 1910;67:219–29.
- [34] Jacobj C. Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe. Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1895;31:330–48.
- [35] Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. Science. 1935; 81:621–3. 57.
- [36] Lindbergh CA. An apparatus for the culture of whole organs. J Experiment Med. 1935;62:409–33
- [37] Humphries AL Jr, Dennis AJ Jr. Historical developments in preservation. In: Toledo-Pereyra LH. ed. Basic Concepts in Organ Procurement, Perfusion and Preservation for Transplantation. New York, NY: Academic Press; 1982: 1–30.
- [38] Bryuchonenko S, Steppuhn O. Experimentelles zur Anwendung von "Germanin" (Bayer 205) bei Bluttransfusionen. Münchener Medizinische Wochenschrift. 1927;74:1316–7.
- [39] Probert WR, Melrose DG. An early Russian heart–lung machine. Brit Med J. 1960;1:1047–8.
- [40] Alexi-Meskishvili VV, Potapov EV, Beyer EA, Hetzer R. Nikolai Terebinski: a pioneer of the open valve operation. Ann Thorac Surg. 1998 Oct;66(4):1440-3. PMID: 9800862.
- [41] Alexi-Meskishvili VV, Potapov EV, Beyer EA, Hetzer R. Nikolai Terebinski: A pioneer of the open valve operation. Ann Thorac Surg. 1998;66:1440–3.
- [42] Brukhonenko S. Circulation artificielle du sang dans l'organisme entier d'un chien avec coeur exclu. Journal de Pathologie et de Pathologie Générale. 1929;27:257–72.
- [43] Brukhonenko S. Appareil pour la circulation artificielle du sang des animaux à sang chaud. J de Physiologie et de Pathologie Générale. 1929;27:12–8.
- [44] Brukhonenko S, Tchetchuline S. I Expériences avec la tête isolée d'un chien. I.— Technique et conditions des expériences. J de Physiologie et de Pathologie Générale. 1929;27:31–45.
- [45] Brukhonenko S, Tchetchuline S. VII Expériences avec la tête isolée du chien. II. Résultats des expériences. J de Physiologie et de Pathologie Générale. 1929;27:64–79.
- [46] Konstantinov IE, Alexi-Meskishvili VV, Sergei S. Brukhonenko: The development of the first heart–lung machine for total body perfusion. Ann Thorac Surg. 2000;69:962–6.

- [47] Gibbon JH. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Surg.* 1937;34:1105–31.
- [48] McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol.* 1916;41:250–7.
- [49] Rendell-Baker L. History of thoracic anaesthesia. In: Mushin WW, ed. *Thoracic Anaesthesia*, Chapter 20, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963: 598–61.
- [50] Wylie WD, Churchill-Davidson HC. *A Practice of Anaesthesia*, 3rd edn. London:Lloyd-Luke, 1972: 691–715.
- [51] McLean J. The thromboplastin action of cephalin. *American Journal of Physiology* 1916; 41: 250–7.
- [52] Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation heparin and proantithrombin. *American Journal of Physiology* 1918; 47: 328–41.
- [53] Best CH. Preparation of heparin and its use in the first clinical cases. *Circulation.* 1959;19:79–86.
- [54] Dale HH, Schuster EHJ. A double perfusion-pump. *J Physiol.* 1928; 64:356–64.
- [55] de Burgh Daly I. A seven horse-power Austin engine adapted as a blood pump. *J Physiol.* 1933;77:36P–7P.
- [56] Gibbon JH. An oxygenator with a large surface-volume ratio. *J Lab Clin Med.* 1939;24:1192–8.
- [57] Gibbon JH. The maintenance of life during experimental occlusion of the pulmonary artery followed by survival. *Surg, Gynecol Obstet.* 1939;69:602–14.
- [58] DeBakey M. A simple continuous-flow blood transfusion instrument. *New Orleans Med Surg J.* 1934;87:386–9.
- [59] Cooley DA. Development of the roller pump for use in the cardiopulmonary bypass circuit. *Texas Heart Inst J.* 1987;14:113–8.
- [60] Bayliss LE, Müller EA. A simple high-speed rotary pump. *J SciInstrum.* 1928;5:278–9.
- [61] Beck A. Zur Technik der Bluttransfusion. *Klinische Wochenschrift.* 1924;3:1999–2001.
- [62] Henry L, Jouvelet P. Appareil à transfusion du sang. *Bulletin del'Académie de Médecine.* 1934;111:312–9.
- [63] Herdman WJ. The surgeons pump. *JAMA.* 1887;9:59–60.
- [64] Van Allen CM. A pump for clinical and laboratory purposes which employs the milking principle. *JAMA.* 1932;98:1805–6.
- [65] von Issekutz B. Beiträge zur Wirkung des Insulins. II. Mitteilung:Insulin-Adrenalin-Antagonismus. *Biochemische Zeitschrift.* 1927;183:283–97.
- [66] Fleisch A. Ein automatisch regulierender Durchblutungsapparat mit fortlaufender Registrierung der Durchblutungsgeschwindigkeit. In: *Handbuch der biologischen*

Arbeitsmethoden. Vol. Abt. V, Teil 8, Heft 8. Abderhalden E, ed. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg, 1935:1007–26.

[67] O'Shaughnessy L. Future of cardiac surgery. *Lancet*. 1939;2:969–71.

[68] Crafoord C. Some aspects of the development of intrathoracic surgery. *Surg, Gynecol Obstet*. 1949;89:629–37.

[69] Jongbloed J. The mechanical heart–lung system. *Surg Gynecol Obstet*. 1949;89:684–91.

[70] Clark LC, Gollan F, Gupta VB. The oxygenation of blood by gas dispersion. *Science*. 1950;111:85–7.

[71] Astrup P, Severinghaus JW. The history of blood gases, acids, and bases. Copenhagen: Munksgaard, 1986:281–4.

[72] Dennis C, Spring DS, Nelson GE, et al. Development of a pump oxygenator to replace the heart and lungs; An apparatus applicable to human patients and application in one case. *Ann Surg*. 1951;134:709–21.

[73] Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med*. 1954;37:171–87.

[74] Yong C, Hosgood SA, Nicholson ML. Ex-vivo normothermic perfusion in renal transplantation: past, present and future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:301–7. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000316>

[75] Tatum R, O'Malley TJ, Bodzin AS, Tchanchaleishvili V. Machine perfusion of donor organs for transplantation. *Artif Organs*. 2021;00:1–14. <https://doi.org/10.1111/aor.13894>

[76] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*. 2010;10:372–81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x>.

[77] Wszola M, Kwiatkowski A, Domagala P, Wirkowska A, Bieniasz M, Diuwe P, et al. Preservation of kidneys by machine perfusion influences gene expression and may limit ischemia/reperfusion injury. *Prog Transplant*. 2014;24:19–26. <https://doi.org/10.7182/pit2014384>.

[78] Maathuis MHJ, Leuvenink HGD, Ploeg RJ. Perspectives in organ preservation. *Transplantation*. 2007;83:1289–98. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000265586.66475.cc>.

[79] de Vries RJ, Tessier SN, Banik PD, Nagpal S, Cronin SEJ, Ozer S, et al. Supercooling extends preservation time of human livers. *Nat Biotechnol*. 2019;37:1131–6. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0223-y>.

- [80] O'Callaghan JM, Knight SR, Morgan RD, Morris PJ. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2012;12:896–906.<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03908.x>.
- [81] O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. The effect of preservation solutions for storage of liver allografts on transplant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *AnnSurg.* 2014;260:46–55. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000402>.
- [82] Abouna GM. Organ shortage crisis: problems and possible solutions. *Transplant Proc.* 2008;40:34–8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.11.067>.
- [83] Shen F, Yan R. Design and implementation of a hypothermic machine perfusion device for clinical preservation of isolated organs. *Sensors (Switzerland).* 2017. 17. <https://doi.org/10.3390/s17061256>.
- [84] Taylor MJ, Baicu SC. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: the clinical perspective. *Cryobiology.* 2010;60:S20–35. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.006>.
- [85] Roels L, Coosemans W, Donck J, Maes B, Peeters J, Vanwalleghem J, et al. Inferior outcome of cadaveric kidneys preserved for more than 24 hr in histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. Leuven Collaborative Group for Transplantation. *Transplantation.* 1998;66:1660–4.
- [86] Agarwal A, Murdoch P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts. *Transplantation.* 2006;81:480–2. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000196724.89757.79>.
- [87] Patrono D, Surra A, Catalano G, Rizza G, Berchiolla P, Martini S, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion of liver grafts from brain-dead donors. *Sci Rep.* 2019;9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45843-3>.
- [88] Jochmans I, Brat A, Davies L, Hofker HS, van de Leemkolk FEM, Leuvenink HGD, et al. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COMPARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:1953–62.
- [89] Thuillier R, Allain G, Celhay O, Hebrard W, Barrou B, Badet L, et al. Benefits of active oxygenation during hypothermic machine perfusion of kidneys in a preclinical model of deceased after cardiac death donors. *J Surg Res.* 2013;184:1174–81. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.071>.
- [90] Barbas AS, Knechtle SJ. Expanding the donor pool with normothermic ex vivo liver perfusion: the future is now. *Am J Transplant.* 2016;16:3075–6. <https://doi.org/10.1111/ajt.13959>.

- [91] DiRito JR, Hosgood SA, Tietjen GT, Nicholson ML. The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion. *Am J Transplant*. 2018;18:2400–8. <https://doi.org/10.1111/ajt.14963>.
- [92] Bagul A, Hosgood SA, Kaushik M, Nicholson ML. Carbon monoxide protects against ischemia-reperfusion injury in an experimental model of controlled nonheartbeating donor kidney. *Transplantation*. 2008;85:576–81. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318160516a>.
- [93] Hunter JP, Hosgood SA, Patel M, Rose R, Read K, Nicholson ML. Effects of hydrogen sulphide in an experimental model of renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*. 2012;99:1665–71. <https://doi.org/10.1002/bjs.8956>.
- [94] Sutton ME, Op Den Dries S, Karimian N, Weeder PD, de Boer MT, Wiersema-Buist J, et al. Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS One*. 2014;9:e110642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110642>.
- [95] Mergental H, Stephenson BTF, Laing RW, Kirkham AJ, Neil DAH, Wallace LL, et al. Development of clinical criteria for functional assessment to predict primary nonfunction of high-risk livers using normothermic machine perfusion. *Liver Transplant*. 2018;24:1453–69. <https://doi.org/10.1002/lt.25291>.
- [96] Schnitzler MA, Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Trivedi D, L'Italien G. Renal function following living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation: Impact on graft failure and death. *Transpl Int*. 2012;25:179–91. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01395.x>.
- [97] Barlow AD, Hosgood SA, Nicholson ML. Current state of pancreas preservation and implications for DCD pancreas transplantation. *Transplantation*. 2013;95:1419–24. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318285558f>.
- [98] Resch T, Cardini B, Oberhuber R, Weissenbacher A, Dumfarth J, Krapf C, et al. Transplanting marginal organs in the era of modern machine perfusion and advanced organ monitoring. *Front Immunol*. 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00631>.
- [99] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1244-54. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26454738.
- [100] Gu C., Pan X., Shi J. (2020) Progress of Clinical Application for Ex Vivo Lung Perfusion (EVLP) in Lung Transplantation. In: Huang T. (eds) Precision Medicine.

Methods in Molecular Biology, vol 2204. Humana, New York, NY.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0904-0_19

[101] Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Data as of Dec 31, 2020. Available at <https://optn.transplant.hrsa.gov>. Accessed 1 Feb 2021

[102] Nakajima D, Chen F, Okita K, Motoyama H, Hijiya K, Ohsumi A, et al. Reconditioning lungs donated after cardiac death using short-term hypothermic machine perfusion. *Transplantation*. 2012;94:999–1004.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31826f632e.97>.

[103] Rajab TK, Keshavjee S. Ex vivo lung perfusion. *Artif Organs*.2020;44:12-15.
<https://doi.org/10.1111/aor.13571>.

[104] Fisher A, Andreasson A, Chrysos A, Lally J, Mamasoula C, Exley C, et al. An observational study of donor ex vivo lung perfusion in UK lung transplantation: DEVELOP-UK. *Health Technol Assess*. 2016;20:1–276. <https://doi.org/10.3310/hta20850>.

[105] Cypel M, Yeung JC, Mingyao L, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364:1431–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014597>.

[106] Dean P. Schraufnagel, Robert J. Steffen, Patrick R. Vargo, Tamer Attia, Haytham Elgharably, Saad M. Hasan, Alejandro Bribriescio & Per Wierup (2018): Devices for ex vivo heart and lung perfusion, *Expert Review of Medical Devices*, DOI: 10.1080/17434440.2018.1430568

[107] Sage E, De Wolf J, Puyo P, et al. Real-Time computed tomography highlights pulmonary parenchymal evolution during Ex Vivo lung reconditioning. *Ann Thorac Surg*. 2013;103:e535–e537.

[108] Cypel M, Yeung J, Liu M, et al. Normothermic Ex Vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364:1431–1440.

[109] Cypel M, Keshavjee S. Ex Vivo lung perfusion. *oper. tech. thorac.cardiovasc. surg. A comp. Atlas*. 2014;19:433–442.

[110] Zerriouh M, Sabashnikov P, Mohite P, et al. Utilization of the organ care system for bilateral lung transplantation: preliminary results of a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23:351–357

[111] Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the organ care system lung before bilateral transplantation: A pilot study of 12 patients. *Lancet*. 2012;380:1851–1858.

[112] Aboelnazar, N., Himmat, S., Freed, D., & Jayan Nagendran, J. (2016). Ex-Vivo Lung Perfusion: From Bench to Bedside. In H. Abdeldayem, A. F. El-Kased, & A. El-Shaarawy (Eds.), *Frontiers in Transplantology*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/62449>

- [113] Wauwer C, Munneke A, Engels G, et al. In situ lung perfusion is a valuable tool to assess lungs from donation after circulatory death donors category I – II. *Transpl Int.* 2013;26:485–492
- [114] Nakajima, D., Date, H. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 69, 625–630 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11748-021-01609-1>
- [115] Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from non heart-beating donor. *Lancet.* 2001;356:825–829.
- [116] Sanchez P, Mackowick K, Kon Z. Current state of ex-vivo lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21:258–266.
- [117] Cypel M, Yeung J, Machuca T, et al. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1200–1207.
- [118] Roman M, Nair S, Tsui S, et al. Comparison between cellular and acellular perfusates for ex vivo lung perfusion in a porcine model. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34:978–987.
- [119] Linacre V, Cypel M, Machuca T, et al. Importance of left atrial pressure during ex vivo lung perfusion. *J Hear Lung Transplant.*2016;35:808–814.
- [120] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic Ex Vivo lung perfusion. *J Hear Lung Transplant.*2008;27:1319–1325.
- [121] Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet.*2001;357:825–9.
- [122] Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, Pierre L, Algotsson L, Ekmeahag B, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:255–60.
- [123] Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011;364:1431–40.
- [124] Divithotawela C, Cypel M, Martinu T, Singer LG, Binnie M, Chow C-W, et al. Long-term Outcomes of Lung Transplant With Ex Vivo Lung Perfusion. *JAMA Surg.* 2019;154:1143–50.
- [125] Warnecke G, Van Raemdonck D, Smith MA, Massard G, Kukreja J, Rea F, et al. Normothermic ex-vivo preservation with the portable Organ Care System Lung device for bilateral lung transplantation (INSPIRE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2018;6:357–67.
- [126] Looor G, Warnecke G, Villavicencio MA, Smith MA, Kukreja J, Ardehali A, et al. Portable normothermic ex-vivo lung perfusion, ventilation, and functional assessment with the Organ Care System on donor lung use for transplantation from extended-criteria donors (EXPAND): a single-arm, pivotal trial. *Lancet Respir Med.*2019;7:975–84.

- [127] Sanchez P, Mackowick K, Kon Z. The NOVEL lung trial one-year outcomes. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33:S71–S72.
- [128] Aigner C, Slama A, Hötzenecker K, Scheed A, Urbanek B, Schmid W, et al. Clinical ex vivo lung perfusion—pushing the limits. *Am J Transplant*. 2012;12:1839–47.
- [129] Sage E, Mussot S, Trebbia G, Puyo P, Stern M, Darteville P, et al. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:794–9.
- [130] Zhang ZL, van Suylen V, van Zanden JE, Van De Wauwer C, Verschuuren EAM, van der Bij W, et al. First experience with ex vivo lung perfusion for initially discarded donor lungs in the Netherlands: a single-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55:920–6.
- [131] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1319–25.
- [132] Yeung JC, Krueger T, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Wad dell TK, et al. Outcomes after transplantation of lungs preserved for more than 12 h: a retrospective study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:119–24.
- [133] Leiva-Juárez MM, Urso A, Arango Tomás E, Lederer DJ, Sanchez P, Griffith B, et al. Extended post-ex vivo lung perfusion cold preservation predicts primary graft dysfunction and mortality: results from a multicentric study. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:954–61.
- [134] Nakajima D, Watanabe Y, Ohsumi A, Pipkin M, Chen M, Mordant P, et al. Mesenchymal stromal cell therapy during ex vivo lung perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38:1214–23.
- [135] Mordant P, Nakajima D, Kalaf R, Iskender I, Maahs L, Behrens P, et al. Mesenchymal stem cell treatment is associated with decreased perfusate concentration of interleukin-8 during ex vivo perfusion of donor lungs after 18-hour preservation. *J Hear Lung Transplant*. 2016;35:1245–54.
- [136] Cypel M, Liu M, Rubacha M, Yeung JC, Hirayama S, Anraku M, et al. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy. *Sci Transl Med*. 2009;1:4ra9.
- [137] Nakajima D, Cypel M, Bonato R, Machuca TN, Iskender I, Hashimoto K, et al. ex vivo perfusion treatment of infection in human donor lungs. *Am J Transplant*. 2016;16:1229–37.
- [138] Nakajima D, Liu M, Ohsumi A, Kalaf R, Iskender I, Hsin M, et al. Lung lavage and surfactant replacement during ex vivo lung perfusion for treatment of gastric acid aspiration-induced donor lung injury. *J Hear Lung Transplant*. 2017;36:577–85.

- [139] Hijiya K, Chen-Yoshikawa TF, Kondo T, Motoyama H, Ohsumi A, Nakajima D, et al. Bronchodilator inhalation during ex vivo lung perfusion improves posttransplant graft function after warm ischemia. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:447–53.
- [140] Inci I, Yamada Y, Hillinger S, Jungraithmayr W, Trinkwitz M, Weder W. Successful lung transplantation after donor lung reconditioning with urokinase in ex vivo lung perfusion system. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1837–8.
- [141] Luc JGY, Bozso SJ, Freed DH, Nagendran J. Successful repair of donation after circulatory death lungs with large pulmonary embolus using the lung organ care system for ex vivo thrombolysis and subsequent clinical transplantation. *Transplantation.* 2015;99:e1-2.
- [142] Machuca TN, Hsin MK, Ott HC, Chen M, Hwang DM, Cypel M, et al. Injury-specific ex vivo treatment of the donor lung: pulmonary thrombolysis followed by successful lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:878–80.
- [143] Den Hengst WA, Hendriks JMH, Balduyck B, Rodrigus I, Vermorken JB, Lardon F, et al. Phase II multicenter clinical trial of pulmonary metastasectomy and isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable lung metastases. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1547–53.
- [144] Beckers PAJ, Versteegh MIM, Van Brakel TJ, Braun J, Van Putte B, Maat APWM, et al. Multicenter phase II clinical trial of isolated lung perfusion in patients with lung metastases. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:167–74.
- [145] Dos Santos PR, Iskender I, MacHuca T, Hwang D, Deperrot M, Liu M, et al. Modified in vivo lung perfusion allows for prolonged perfusion without acute lung injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:774–81
- [146] Bakhtiyar SS, Godfrey EL, Ahmed S et al. Survival on the heart transplant waiting list. *JAMA Cardiol.* 5(11), 1227–1235 (2020)
- [147] Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J. Heart Lung Transplant.* 12(4), 549–562 (1993).
- [148] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report–2012. *J. Heart Lung Transplant.* 31(10), 1052–1064 (2012).
- [149] Goldsmith KA, Demiris N, Gooi JH et al. Life-years gained by reducing donor heart ischemic times. *Transplantation* 87(2), 243–248 (2009).
- [150] Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 133(2), 554–559 (2007).

- [151] Lund LH, Khush KK, Cherikh WS et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J. Heart Lung Transplant.* 36(10), 1037–1046 (2017).
- [152] Vela RJ, Jessen ME, Peltz M. Ice, ice, maybe? Is it time to ditch the igloo cooler? Benefits of machine perfusion preservation of donor hearts. *Artif Organs.* 2020;44:220–7. <https://doi.org/10.1111/aor.13599>.
- [153] Yeter R, Hubler M, Pasic M, Hetzer R, Knosalla C. Organ preservation with the organ care system. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 11, 207–212 (2011).
- [154] Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J. Heart Lung Transplant.* 21(9), 1030–1039 (2002).
- [155] TransMedics. <https://www.transmedics.com/>
- [156] Hassanein WH, Zellos L, Tyrrell TA et al. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 116(5), 821–830 (1998).
- [157] Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl. Int.* 28(6),634–642 (2015).
- [158] Beuth J, Falter F, Pinto Ribeiro RV, Badiwala M, Meineri M. New strategies to expand and optimize heart donor pool: ex vivo heart perfusion and donation after circulatory death: a review of current research and future trends. *Anesth. Analg.* 128(3), 406–413 (2019).
- [159] Resch T, Cardini B, Oberhuber R et al. Transplanting marginal organs in the era of modern machine perfusion and advanced organ monitoring. *Front. Immunol.* 11, 631 (2020).
- [160] Tenderich G, Zittermann A, Schulz U et al. Heart transplantation at the Heart Center North Rhine-Westfalia. *Clin. Transpl.* 151–161(2008).
- [161] Chan JL, Kobashigawa JA, Reich HJ, et al. Intermediate outcomes with ex-vivo allograft perfusion for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:258–263.
- [162] Beuth J, Falter F, Pinto Ribeiro RV, Badiwala M, Meineri M. New Strategies to Expand and Optimize Heart Donor Pool: Ex Vivo Heart Perfusion and Donation After Circulatory Death: A Review of Current Research and Future Trends. *Anesth Analg.* 2019 Mar;128(3):406-413. doi: 10.1213/ANE.0000000000003919. PMID: 30531220.
- [163] Brant SM, Cobert ML, West LM, Shelton JM, Jessen ME, Peltz M. Characterizing cardiac donation after circulatory death: Implications for perfusion preservation. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:2107–14. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.091>.

- [164] White CW, Ali A, Hasanally D, Xiang B, Li Y, Mundt P, et al. A cardioprotective preservation strategy employing ex vivo heart perfusion facilitates successful transplant of donor hearts after cardiocirculatory death. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32:734–43. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.04.016>.
- [165] Van Caenegem O, Beauloye C, Vercruyssen J, Horman S, Bertrand L, Bethuyn N, et al. Hypothermic continuous machine perfusion improves metabolic preservation and functional recovery in heart grafts. *Transpl Int*. 2015;28:224–31. <https://doi.org/10.1111/tri.12468>.
- [166] Tenderich G, Tsui S, El-Banayosy A et al. 293: the 1-year follow-up results of the PROTECT patient population using the organ care system. *J. Heart Lung Transplant*. 27(Suppl. 2), S166 (2008).
- [167] Ardehali A, Esmailian F, Deng M et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 385(9987), 2577–2584 (2015).
- [168] Chan JL, Kobashigawa JA, Reich HJ et al. Intermediate outcomes with ex-vivo allograft perfusion for heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 36(3), 258–263 (2017).
- [169] Wentz CP. TransMedics® Organ Care System™ (OCS) Heart System FDA Presentation for the April 6, 2021 Cardiovascular Devices Advisory Panel Meeting. (2021). <https://www.fda.gov/media/147299/download>
- [170] Heart EXPAND Continued Access Protocol. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835754?term=transmedics&draw=4%29>
- [171] Schroder J, D’Alessandro D, Esmailian F et al. Successful utilization of extended criteria donor (ECD) hearts for transplantation—results of the OCS™ Heart EXPAND Trial to evaluate the effectiveness and safety of the OCS Heart system to preserve and assess ECD hearts for transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 38(4), S42 (2019).
- [172] Rebecca Pinnelas , Jon A Kobashigawa Ex vivo normothermic perfusion in heart transplantation: a review of the TransMedics® Organ Care System(2021) *Future Cardiology* Vol. 18, No. 1 <https://doi.org/10.2217/fca-2021-0030>
- [173] Kaliyev R, Lesbekov T, Bekbossynov S et al. Heart transplantation of patients with ventricular assist devices: impact of normothermic ex-vivo preservation using organ care system compared with cold storage. *J. Cardiothorac. Surg*. 15(1), 323 (2020).
- [174] Saez DG, Zych B, Mohite P et al. LVAD bridging to heart transplantation with ex vivo allograft preservation shows significantly improved outcomes: a new standard of care? *J. Heart Lung Transplant*. 34(4), S95 (2015).
- [175] White CW, Messer SJ, Large SR et al. Transplantation of hearts donated after circulatory death. *Front. Cardiovasc. Med*. 5, 8 (2018).

- [176] Thuong M, Ruiz A, Evrard P et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl.Int.* 29(7), 749–759 (2016).
- [177] Ghodsizad A, Bordel V, Ungerer M, Karck M, Bekeredjian R, Ruhparwar A. Ex vivo coronary angiography of a donor heart in the organ care system. *Heart Surg. Forum* 15(3), E161–163 (2012).
- [178] Hassanein A, Elbatanony A, Abdelaziem A, Solomon S. 241: the organ care system (OCS) enables ex-vivo assessment of donor heart coronary perfusion using contrast echocardiography. *J. Heart Lung Transplant.* 28(2), S150 (2009).
- [179] Tsui S, Dhital K, Eisenring C, Ardehali A. 387: ex-vivo assessment of donor hearts with the OCS to detect hidden pathologies. *J. Heart Lung Transplant.* 27(2), S200 (2008).
- [180] Hamed A, Tsui S, Huber J, Lin R, Poggio E, Ardehali A. 19: serum lactate is a highly sensitive and specific predictor of post cardiac transplant outcomes using the organ care system. *J. Heart Lung Transplant.* 28(2), S71 (2009).
- [181] Sponga S, Napgal D, Beltrami AP et al. Coronary dissection discovered during ex vivo organ preservation: avoiding a fatal complication. *Ann. Thorac. Surg.* 104(5), e383–e384 (2017).
- [182] Martens A, Ordies S, Vanaudenaerde BM et al. Immunoregulatory effects of multipotent adult progenitor cells in a porcine ex vivo lung perfusion model. *Stem Cell Res. Ther.* 8(1), 159 (2017).
- [183] <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/luciferase>
- [184] Bishawi M, Roan JN, Milano CA et al. A normothermic ex vivo organ perfusion delivery method for cardiac transplantation gene therapy. *Sci. Rep.* 9(1), 8029 (2019).
- [185] Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. *J. Thorac. Dis.* 11(Suppl. 6), S938–S945 (2019).
- [186] Macdonald PS, Chew HC, Connellan M, Dhital K. Extracorporeal heart perfusion before heart transplantation: the heart in a box. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 21(3), 336–342 (2016).
- [187] Nilsson J, Jernryd V, Qin G et al. A nonrandomized open-label Phase II trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat. Commun.* 11(1), 2976 (2020)
- [188] <https://www.organ-recovery.com/lifeport-liver-transporter/>
- [189] <https://www.medicalexpo.com/prod/organox/product-99127-944455.html>
- [190] Nasralla, David & Coussios, Constantin & Mergental, Hynek & Akhtar, M Zeeshan & Butler, Andrew & Ceresa, Carlo & Chiocchia, Virginia & Dutton, Susan & García-Valdecasas, Juan & Heaton, Nigel & Imber, Charles & Jassem, Wayel & Jochmans, Ina & Karani, John & Knight, Simon & Kocabayoglu, Peri & Malago, Massimo & Mirza, Darius

- & Morris, Peter & Friend, Peter. (2018). A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 557. 10.1038/s41586-018-0047-9.
- [191] Ceresa, Carlo & Nasralla, David & Jassem, Wayel. (2018). Normothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Current Transplantation Reports*. 5. 10.1007/s40472-018-0186-9.
- [192] <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/organ-care-system-ocs-liver-p200031>
- [193] https://www.organ-assist.nl/wp-content/uploads/2021/08/Liver_assist_TD-11_Brochure_LiA.08.pdf
- [194] Patrono D et al (2018) Hypothermic oxygenated machine perfusion for liver transplantation: an initial experience. *Exp Clin Transplant* 16(2):172–176
- [195] Dondossola D, Lonati C, Zanella A, Maggioni M, Antonelli B, Reggiani P, Gatti S, Rossi G (2019) Preliminary experience with hypothermic oxygenated machine perfusion in an Italian liver transplant center. *Transplant Proc* 51(1):111–116
- [196] van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, de Kleine RHJ, de Boer MT, Lisman T, Porte RJ (2017) Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg* 104(7): 907–917
- [197] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, Ratner LE, Renz JF, Lee HT, Brown RS Jr, Emond JC (2010) Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 10(2):372–381
- [198] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, Ratner LE, Brown RS Jr, Kato T, Emond JC (2015) Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers. *Am J Transplant* 15(1):161–169
- [199] Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien PA (2014) HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol* 60(4):765–772
- [200] Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, DeOliveira ML, Kron P, Clavien PA (2015) First comparison of hypothermic oxygenated PERFusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg* 262(5):764–770 discussion 770-1
- [201] Kron P et al (2017) Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans. *J Hepatol* 21:S0168-8278(17)32268-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.028>

- [202] Michelotto, J., Gassner, J.M.G.V., Moosburner, S. et al. Ex vivo machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 406, 39–54 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02014-7>
- [203] Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MTPR, Quaglia A, Holroyd D, Vogel T, Coussios CC, Friend PJ (2016) Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant* 16(6):1779–1787
- [204] Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, Kathis JM, Linares I, Selzner N, Serrick C, Marquez M, Sapisochin G, Renner EL, Bhat M, McGilvray ID, Lilly L, Greig PD, Tsien C, Cattral MS, Ghanekar A, Grant DR (2016) Normothermic ex vivo liver perfusion using Steen solution as perfusate for human liver transplantation: first North American results. *Liver Transpl* 22(11):1501–1508
- [205] Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S, Andres A, Emamaullee J, Russell L, Coussios C, West LJ, Friend PJ, Shapiro AMJ (2017) Preliminary single-center Canadian experience of human normothermic ex vivo liver perfusion: results of a clinical trial. *Am J Transplant* 17(4):1071–1080
- [206] Nasralla D et al (2018) A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 557(7703):50–56
- [207] Liu Q, Hassan A, Pezzati D, Soliman B, Lomaglio L, Grady P, del Angel Diaz L, Simioni A, Maikhor S, Etterling J, D'Amico G, Iuppa G, Diago Uso T, Hashimoto K, Aucejo F, Fujiki M, Eghtesad B, Sasaki K, Kwon CHD, Cywinski J, Irefin S, Bennett A, Baldwin W, Miller C, Quintini C (2020) Ex situ liver machine perfusion: the impact of fresh frozen plasma. *Liver Transpl* 26(2): 215–226
- [208] Reddy S, Greenwood J, Maniakin N, Bhattacharjya S, Zilvetti M, Brockmann J, James T, Pigott D, Friend P (2005) Non-heartbeating donor porcine livers: the adverse effect of cooling. *Liver Transpl* 11(1):35–38
- [209] Bral M, Dajani K, Leon Izquierdo D, Bigam D, Kneteman N, Ceresa CDL, Friend PJ, Shapiro AMJ (2019) A back-to-base experience of human normothermic ex situ liver perfusion: does the chill kill? *Liver Transpl* 25(6):848–858
- [210] Ceresa CDL, Nasralla D, Watson CJE, Butler AJ, Coussios CC, Crick K, Hodson L, Imber C, Jassem W, Knight SR, Mergental H, Ploeg RJ, Pollok JM, Quaglia A, Shapiro AMJ, Weissenbacher A, Friend PJ (2019) Transient cold storage prior to normothermic liver perfusion may facilitate adoption of a novel technology. *Liver Transpl* 25:1503–1513
- [211] van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ, Werner MJM, Reyntjens KMEM, van den Berg AP, de Boer MT, de Kleine RHJ, Lisman T, de Meijer VE, Porte RJ (2019) Transplantation of high-risk donor livers after ex situ

resuscitation and assessment using combined hypo- and normothermic machine perfusion: a prospective clinical trial. *Ann Surg* 270(5): 906–914

[212] Mergental H, Perera MTPR, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, Stephenson BTF, Cilliers H, Neil DAH, Hübscher SG, Afford SC, Mirza DF (2016) Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation. *Am J Transplant* 16(11):3235–3245

[213] Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR, Hamed M, Tsyben A, Butler AJ (2017) Normothermic perfusion in the assessment and preservation of declined livers before transplantation: hyperoxia and vasoplegia-important lessons from the first 12 cases. *Transplantation* 101(5):1084–1098

[214] Mergental H, Stephenson BTF, Laing RW, Kirkham AJ, Neil DAH, Wallace LL, Boteon YL, Widmer J, Bhogal RH, Perera MTPR, Smith A, Reynolds GM, Yap C, Hübscher SG, Mirza DF, Afford SC (2018) Development of clinical criteria for functional assessment to predict primary nonfunction of high-risk livers using normothermic machine perfusion. *Liver Transpl* 24(10): 1453–1469

[215] Sutton ME, op den Dries S, Karimian N, Weeder PD, de Boer MT, Wiersema-Buist J, Gouw ASH, Leuvenink HGD, Lisman T, Porte RJ (2014) Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS One* 9(11):e110642

[216] Cardini B et al (2020) Clinical implementation of prolonged liver preservation and monitoring through Normothermic machine perfusion in liver transplantation. *Transplantation* 104(9):1917–1928. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003296>

[217] Hoyer DP, Mathé Z, Gallinat A, Canbay AC, Treckmann JW, Rau U, Paul A, Minor T (2016) Controlled oxygenated rewarming of cold stored livers prior to transplantation: first clinical application of a new concept. *Transplantation* 100(1):147–152

[218] Hoyer DP, Benkö T, Manka P, von Horn C, Treckmann JW, Paul A, Minor T (2020) Long-term outcomes after controlled oxygenated rewarming of human livers before transplantation. *Transplant Direct* 6(4):e542

