

#1855

Il donatore multiorgano: aspetti tecnici ed organizzativi

Ignazio R. Marino, Howard R. Doyle, Luca A. Aldrighetti, Cataldo Doria, Carlo Scotti Foglieni, Thomas E. Starzl

LOGISTIC AND MANAGEMENT OF THE MULTIPLE ORGAN DONOR

Abstract:

Successful organ transplantation depends, first of all, on a well-planned recovery of the organs, and appropriate management of the donor. These aspects are increasingly critical, considering the dramatic organ shortage, which allows for no waste of the few available organs. In fact, in spite of several attempts to find alternative solutions to the brain-dead human donor, an immediate impact on organ shortage could be achieved simply by optimizing current mechanisms for organ recovery, and the management of potential donors. In this article the authors describe, step-by-step, the complex process of organ recovery, from the diagnosis of brain death to the retrieval of donated organs. They point out the role of the procurement agencies and their coordinators, as currently practiced in the United States, and describe the criteria for the multiple organ donor evaluation, both for thoracic and abdominal organs. Furthermore, they address the principles for management of the multiple organ donor, and the most common problems that may be encountered during his or her clinical course. Finally, they describe the basics of the multiple organ donor operation, from the anesthesiological and surgical points of view.

Key words:

organ recovery, organ donation, multiple organ donor

During the past 30 years solid organ transplantation (heart, lung, liver, kidney, pancreas and intestine) has become a successful and widely accepted form of treatment for a variety of conditions. However, the shortage of cadaveric organs is hindering the larger use of this therapeutic option. In spite of the progressive evolution of public and professional understanding and acceptance of organ donation

Abstract:

Il successo del trapianto di organi dipende, prima di tutto, da un ben pianificato reperimento degli organi stessi e da una appropriata gestione del donatore. Questi fattori sono sempre più critici, considerata la drammatica carenza di organi, che rende necessario evitare lo spreco dei pochi organi disponibili. Infatti, a dispetto dei molteplici tentativi per trovare soluzioni alternative al donatore umano cerebaramente morto, un impatto immediato sulla carenza di organi si può ottenere semplicemente ottimizzando l'attuale meccanismo per il reperimento degli organi, dalla diagnosi di morte cerebrale

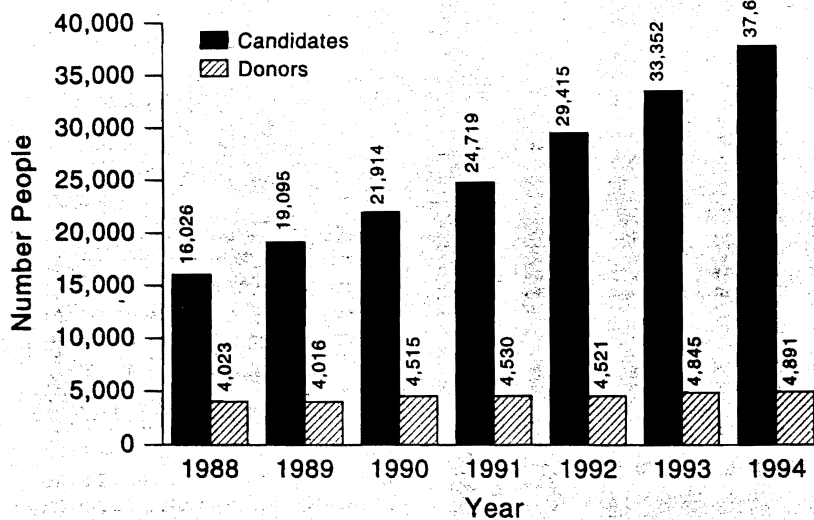


fino al prelievo degli organi donati. Gli autori sottolineano il ruolo delle agenzie che si occupano di reperire gli organi e dei loro coordinatori, come attualmente praticato negli Stati Uniti, e descrivono i criteri per la valutazione dei donatori multiorgano, sia per gli organi toracici che per quelli addominali. Inoltre, essi affrontano i principi della gestione del donatore multiorgano, e i più comuni problemi che si possono incontrare durante il decorso clinico del paziente. Infine, descrivono le caratteristiche dell'operazione del donatore multiorgano, sotto il profilo anesthesiologico e chirurgico.

Parole chiave: recupero degli organi, donatore multiorgano

Negli ultimi 30 anni, il trapianto di organi solidi (cuore, polmoni, fegato, reni, pancreas e intestino) è diventato un presidio terapeutico efficace ed ampiamente diffuso per il trattamento di una vasta gamma di patologie. La carenza di organi, tuttavia, costituisce un fattore limitante per una sua più estesa applicazione. Nonostante nel corso degli ultimi 30 anni si sia verificato un progressivo aumento della comprensione e dell'accettazione dei principi della donazione, sia nell'opinione pubblica che negli ambienti professionali, solo poco più del 25% di tutti i potenziali donatori contribuisce effettivamente al pool di organi disponibili per trapianto (1-3). In data 31 dicembre 1994, c'erano 37.684 candidati al trapianto nella lista d'attesa della United Network for Organ Sharing (la UNOS è l'organizzazione senza scopo di lucro che gestisce l'assegnazione degli organi negli Stati Uniti) (4) (Fig. 1). Ciò equivale a un incremento del 235% rispetto al dicembre 1988 (16.026) (Fig. 1). Il numero dei candidati in attesa per un trapianto di fegato è parallelamente aumentato, a livello nazionale, da 827 pazienti nel 1989 a 4.059 nel 1994 (aumento del 490%). Soltanto presso il *Pittsburgh Transplantation Institute* la lista di attesa per il trapianto di fegato è cresciuta da 170 candidati nel 1989 a 531 nel 1994 (aumento del 312%) (Fig. 2). La disponibilità di organi negli Stati Uniti, nonostante un marginale incremento tra il 1988 ed il 1992, è rimasta sostanzialmente invariata nel corso dell'ultimo biennio (5-7) (Fig. 1). È stato inoltre stimato che ogni giorno sette potenziali candidati ad un trapianto muoiono negli Stati Uniti prima che si renda disponibile un organo idoneo. Di conseguenza,

Donors and Patients Waiting for a Solid Organ Transplant (USA)



Liver Transplant Waiting List (USA) Number of Patients on List at the end of Calendar Year

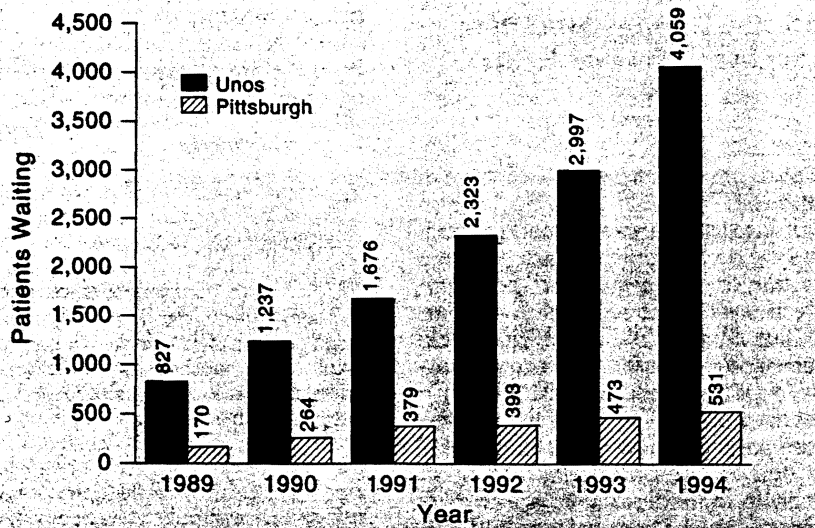


FIGURA 1: Barre piene: numero dei candidati al trapianto di organi solidi nella lista di attesa del United Network for Organ Sharing (1988-1994).
Barre tratteggiate: numero dei donatori disponibili negli USA (1988-1994)

FIGURE 1: Solid Bars: number of candidates for solid organ transplantation on the United Network for Organ Sharing waiting list at the end of each calendar year (1988-1994). Dashed bars: number of organ donors available in the USA each calendar year (1988-1994) [Data from United Network for Organ Sharing - Research Department, Richmond, Virginia USA].

FIGURA 2: Barre piene: numero dei candidati al trapianto del fegato nella lista di attesa del United Network for Organ Sharing (1989-1994). Barre tratteggiate: numero dei candidati al trapianto del fegato nella lista di attesa del Pittsburgh Transplantation Institute (1989-1994)

FIGURE 2: Solid Bars: number of candidates for liver transplantation on the United Network for Organ Sharing waiting list at the end of each calendar year (1989-1994) [Data from United Network for Organ Sharing - Research Department, Richmond, Virginia]. Dashed bars: number of candidates for liver transplantation on the Pittsburgh Transplantation Institute waiting list at the end of each calendar year (1989-1994) [Data from the Section of Computational Medicine of the Pittsburgh Transplantation Institute, Pittsburgh, Pennsylvania USA].

mentre la richiesta di organi è aumentata in maniera drammatica, constatiamo con crescente preoccupazione la continua perdita di organi potenzialmente utilizzabili ed il decesso dei possibili riceventi. Ciò è principalmente dovuto alla scarsa disponibilità alla donazione oppure ad una carenza di informazione riguardo alla donazione, come pure ai ritardi o alla mancanza di considerazione di una possibile donazione da parte del personale medico (3). Vi

sono inoltre altri elementi che hanno determinato, negli Stati Uniti, una sensibile riduzione della disponibilità di organi per i pazienti più compromessi. Tra questi ricordiamo la politica adottata dalla UNOS nel 1991, che ha sostanzialmente modificato i precedenti criteri di distribuzione degli organi (9). In conseguenza di ciò, vi è ora una disponibilità ancora più limitata di organi per i pazienti più gravemente ammalati e alcuni sostengono addirittura la necessità

during the past 30 years, only a little over 25% of all potential brain-dead organ donors will actually come to donation (1-3). As of December 31, 1994, there were 37,684 transplant candidates on the United Network for Organ Sharing (UNOS is the non-profit organization that manages organ allocation in the USA) waiting list (4) (Fig.1). This represents an increase of 235% from December, 1988 (16,026) (Fig.1).

At the same time, the number of patients awaiting a liver transplant has increased nationwide, from 827 patients in 1989 to 4,059 in 1994 (490% increase); at the Pittsburgh Transplantation Institute alone the waiting list has grown from 170 in 1989 to 531 in 1994 (312% increase) (Fig.2). Although the supply of organ donors in the USA underwent a marginal increase from 1988 to 1992, it has remained practically unchanged in the last 2 years (5-7) (Fig.1). It is also estimated that every day seven potential organ recipients in the United States will die before a suitable organ is found (8). Consequently, while the need has increased dramatically, we observe with mounting concern the persistent wastage of available organs, and the death of potential recipients. These are both mainly related to unwillingness to donate, or a lack of awareness regarding donation, as well as delays or failure by the medical staff to consider organ donation (3). In addition, there are other forces at work that have significantly decreased organ availability for the sicker patients, such as a policy implemented by UNOS in 1991 that substantially changed previous allocation criteria (9). As a result of this, there is now an even more limited number of organs available for the most severely ill patients, and some advocate their outright exclusion from transplant candidacy, in favor of the elective cases (10). Many routes have been explored in an attempt to remedy this situation, including the development of artificial organs (11), utilization of living donors even for extra-renal organs (12,13), xenotransplantation (14-17), and non-heartbeating donors (18). However, a more immediate impact on organ shortage could be effected by improving our current mechanisms for organ recovery, and the management of potential donors. In this article we will address the logistics of multiple organ procurement, as well as the clinical management of the multiple organ donor, as currently practiced in the United States and, particularly, at the Pittsburgh Transplantation Institute (19).

ORGAN RECOVERY

Standardized criteria for the determination of brain death were defined by the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School (20), and have been the subject of a more recent report (21). Today the concept of brain death is widely accepted by the scientific community, and once a potential brain dead organ donor is identified, the multiple organ procurement process should be triggered. This starts by contacting the local Organ Procurement Organization (OPO) as soon as the irreversibility of brain injury has been established. In 1992, there were 68 OPOs and

Table 1 Major religious and cultural beliefs associated with organ donation and transplantation

Group	Donation	Transplantation
Amish	Reluctant if transplant outcome uncertain	Acceptable for the well-being of the candidate
Baha'i	Acceptable	Acceptable
Baptist	Individual decision	Acceptable
Buddhist Church of America	Individual decision	Buddha's teachings on the middle path (i.e. the avoidance of extremes) could be applicable to this
Christian Sciences	Individual decision	Individual decision
Church of Jesus Christ of Latter Day Saints	Individual decision	Individual decision
Episcopal Church	Encouraged	Encouraged
Evangelical Covenant Church	Encouraged	Encouraged
Greek Orthodox Church	Acceptable (although not for research)	Acceptable for the well-being of the candidate
Gypsies	Against	Against
Hinduism	Individual decision	Individual decision
Islam	Acceptable (organs of Moslem donors must be transplanted immediately, and not stored in organ banks)	Acceptable
Jehovah's Witness	Individual decision (not encouraged)	May be considered acceptable (organs should be completely drained of blood before transplantation)
Judaism	Encouraged	Encouraged
Protestant Denominations	Individual decision	Acceptable
Religious Society of Friends (Quakers)	Individual decision	Individual decision
Roman Catholic Church	Encouraged	Acceptable
Unitarian Universalist	Acceptable	Acceptable
United Methodist Church	Encouraged	Acceptable

266 transplant centers in the United States. These represent the largest organ procurement and transplant network in the world. Most intensive care units (ICU) have the telephone number of the local agency available. However, the phone number and location of the area's OPO can be obtained from the UNOS, who has a 24-hour phone line (800-243-6667). These OPOs, originally set up to organize the recovery of kidneys, coordinate the complex logistics of multiple organ recovery, and their distribution within a predetermined geographical area. They are also responsible for the payment of all charges incurred during the process of organ donation, ensuring that donor families are not billed for any of them.

Once contacted, the local OPO will send a procurement coordinator to the referring hospital. These coordinators perform a number of administrative and technical functions, covering every aspect of the donation process. Upon receiving a referral they will perform an evaluation and discuss organ donation with the potential donor's family, making sure the relatives have a complete and satisfactory explanation of the diagnosis of brain death and a clear understanding of the organ procurement process. Families should be informed separately, but as soon as possible, after the irreversibility of the lethal brain damage has been established, and given a clear explanation of the prognosis. This will give them time to accept the patient's death, and allow them to deal with their grief. It is extremely important to respect this phase, as it has been demonstrated that consent for donation increases from 18% to 60% if the family is allowed to deal with the concept of brain death first, and the issue of organ donation is brought up at a later time (3). Religious beliefs about human life, the dead body, and life after death are extremely important considerations for those involved in organ donation and transplantation. No major religion specifically

TABELLA 1: Atteggiamenti religiosi e culturali nei confronti della donazione e del trapianto di organi.

TABLE 1: Major religious and cultural beliefs associated with organ donation and transplantation.

[From Marino IR, Doyle HR, Kang YG, Kormos RL, Starzl TE. Multiple organ procurement. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (Eds.): Textbook of Critical Care, 3rd Edition, Section XIV (Transplantation), Chapter 178, WB Saunders Company, Philadelphia, 1995: 1610-1625. Used by permission].

di escluderli dalla candidatura al trapianto, a favore dei casi elettivi (10). Numerose strade sono state esplorate nel tentativo di porre rimedio a questa situazione, tra le quali lo sviluppo di organi artificiali (11), l'utilizzo di donatori viventi anche per organi differenti dal rene (12, 13), lo xenotrapianto (14-17) ed i donatori a cuore non battente (18).

Un impatto più immediato sulla carenza di organi può essere tuttavia ottenuto attraverso l'ottimizzazione degli attuali meccanismi di prelievo degli organi e della gestione dei potenziali donatori. In questo articolo vengono trattati gli aspetti organizzativi connessi al prelievo di organi e la gestione clinica del donatore multiorgano, secondo i criteri che sono attualmente utilizzati negli Stati Uniti e, in particolare, presso il Pittsburgh Transplantation Institute (19).

RICUPERO DEGLI ORGANI

I criteri standard per la determinazione della morte cerebrale sono stati definiti dal Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School (20) e sono stati anche oggetto di una più recente pubblicazione (21). Oggi il concetto di morte cerebrale è ampiamente accettato nella comunità scientifica e, al momento dell'identificazione di un potenziale donatore, dovrebbe essere avviata la complessa procedura che conduce al prelievo multiorgano. Essa ha inizio non appena venga stabilita la

morte cerebrale con la segnalazione alla locale Organ Procurement Organization (OPO). Nel 1992, vi erano negli Stati Uniti 68 OPO e 266 centri trapianto, che complessivamente costituiscono la più vasta rete del mondo per il prelievo ed il trapianto di organi.

La maggior parte delle unità di terapia intensiva (Intensive Care Unit -ICU-) dispone del numero di telefono della OPO locale. Il numero di telefono e l'indirizzo della OPO della propria area possono essere comunque ottenute dalla UNOS, che dispone di un numero verde attivo 24 ore al giorno (800-243-6667). Le OPO, originariamente create per organizzare il recupero e la distribuzione dei reni, coordinano la complessa organizzazione del prelievo multiorgano e la distribuzione degli organi nell'ambito di aree geografiche predefinite.

Esse sono inoltre responsabili del pagamento di tutte le spese sostenute durante il processo della donazione, garantendo che le famiglie del donatore non ne ricevano alcun addebito. Una volta contattata, la OPO locale invia un proprio coordinatore presso l'ospedale da cui è arrivata la segnalazione. Tali coordinatori svolgono numerose funzioni amministrative e tecniche che coprono ogni aspetto del processo di donazione; dopo avere ricevuto la segnalazione, essi provvedono ad una valutazione della situazione clinica e logistica e discutono la possibilità della donazione con la famiglia del potenziale donatore,

assicurandosi che i parenti ricevano una spiegazione esauriente e soddisfacente della diagnosi di morte cerebrale e della procedura di prelievo degli organi. Le famiglie devono essere approcciate in maniera idonea dopo la conferma della morte cerebrale, facendo in modo che ricevano una chiara spiegazione della prognosi. Ciò dà ai parenti il tempo sufficiente per accettare la morte del congiunto ed affrontare il sentimento di lutto. Il rispetto di questa fase è estremamente importante, poiché è stato dimostrato che i consensi alla donazione crescono dal 18% al 60% quando alla famiglia venga lasciato il tempo sufficiente per accettare il concetto della morte cerebrale, affrontando l'argomento della donazione solo in un momento suc-

cessivo (3). Le convinzioni religiose sulla vita umana, sulla morte del corpo e sulla vita dopo la morte sono elementi molto importanti per coloro che sono coinvolti nella donazione e nel trapianto di organi. Nessuna delle principali religioni proibisce specificamente la donazione, anche se in determinate situazioni vi possono essere delle restrizioni. La Tab. 1 riassume alcune delle principali convinzioni religiose e culturali sulla donazione e sul trapianto (22). Le famiglie possono sentire la necessità prima di prendere una decisione, di discutere la possibilità della donazione con un rappresentante della propria religione. Se la famiglia decide per la donazione, un rappresentante dell'ospedale o il coordi-

prohibits organ donation, although in some situations there may be restrictions. Table 1 summarizes some of the major religious and cultural beliefs associated with organ donation and transplantation (22). Families may feel the need to discuss the matter with a church representative before making a decision. If the family decides to donate, a "consent for donation" form is supplied by the hospital or by the procurement coordinator, and is completed and signed by the next-of-kin. In addition, the coordinator sees to it that all medicolegal requirements are met, from adequate documentation of brain death in the chart to securing permission from the coroner when necessary. Medical staff privileges for the recovery teams are also arranged. Hospitals differ in their policies for granting such privileges. Some hospitals do not consider the organ procurement as a surgical procedure, because a determination of brain death has already been made. In this circumstance, temporary privileges are not required for outside surgeons. At the same time the procurement coordinator assumes control of three main activities: 1) donor evaluation, 2) donor management and coordination of donor and recipient matching; 3) donor operation, organ preservation, and

TABELLA II: Scheda per la raccolta dei dati del donatore utilizzata dalla Western Pennsylvania Organ Procurement Organization, CORE (Center for Organ Recovery and Education).

TABLE II: Donor data sheet used by the Western Pennsylvania Organ Procurement Organization, CORE (Center for Organ Recovery and Education). (Courtesy of Mr. Brian Broznick). [From Marino IR, Doyle HR, Kang YG, Kormos RL, Starzl TE. Multiple organ procurement. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (Eds.): *Textbook of Critical Care*, 3rd Edition, Section XIV (Transplantation), Chapter 178, WB Saunders Company, Philadelphia, 1995: 1610-1625. Used by permission].

Donor Information	Donor ID#	UNOS ID#		
Name _____	Admitting Date: _____	Referral Date: _____		
Age _____ Sex _____ Race _____	Recovery Date: _____	Clamp Time: _____ AM _____ PM		
Date of Birth _____	Hospital: _____			
Next of Kin _____	City/State: _____			
Relationship _____	Referred By: _____			
Address _____	Phone #: _____			
	Program: _____			
	Program 24 hr #: _____			
Next of Kin Phone _____	Attending: _____			
	Consulting: _____			
	Medical Records No. _____			
	Pronouncement Date: _____ Time: _____			
Consent For: _____				
Cause of Death: _____				
Past Medical History: (Complete history please)				
Heart Disease (Y/N) _____				
Liver Disease (Y/N) _____				
Renal Disease (Y/N) _____				
Diabetes (Y/N) _____				
Neurological (Y/N) _____				
Cancer (Y/N) _____				
Lung Disease (Y/N) _____				
Arthritis or Joint Disease (Y/N) _____				
Recent Flu-like Symptoms (Y/N) _____				
Unexplained Weight Loss (Y/N) _____				
Toxic Exposure (Y/N) _____				
Drug Use Prescribed or Other (Y/N) _____				
Alcohol Abuse (Y/N) _____				
Smoker (Y/N) _____				
Blood Transfusion History (x 2 yrs) (Y/N) _____				
Previous Surgery (Y/N) _____				
Immunization or Vaccinated (x 6 mo) (Y/N) _____				
Travel outside U.S.A. since 1977 (Y/N) _____				
Homosexual or Bisexual (Y/N) _____				
Received pit-hGh (Y/N) _____				
Recent Infections (Y/N) (if yes give treatment) _____				
G.I. Disorders (Y/N) _____				
Hematologic Disorders (Y/N) _____				
Under Physician's Care (Y/N) _____				
Physician Phone # Address _____				

Donor Information	Donor ID#			
ABO: _____ HLA: _____ DR: _____ LE Type: _____ WT _____ HT _____				
Chest Cr: _____ Girth: _____ RC/BRA: _____ LC/BLR _____				
Hospital History (include E.R., V/S, Arrests, O.R. Procedures, injuries, infection, ect.)				

EKG, Echo & Cardiac Consult:				

Chemistries	Urinalysis	ABG'S & Lytes		
Date _____	Date _____	Date _____		
BUN _____	Color _____	pH _____		
Creat _____	Appear _____	PO2 _____		
T Bil _____	pH _____	PCO2 _____		
D Bil _____	Sp. Grav _____	O2 Sat _____		
SGOT _____	Glucose _____	FI02 _____		
SGPT _____	Protein _____	PEEP _____		
LDH _____	Blood _____	VT _____		
GGT _____	RBC _____	Rate _____		
Amylase _____	WBC _____	Na + _____		
CPK _____	Epih _____	K + _____		
Glucose _____	Casts _____	Cl - _____		
Hgb/Hct _____	Bact _____	Ca ++ _____		
PT _____				
PTT _____				
Plat _____				
WBC _____				
Blood Pressure (Note B/P < 90/Time)		Urine Output (Note Anuria/Oliguria)		Med. During ADM
				Blood & Blood Products
Serology				
Date _____	Time _____	Test _____	Pre _____	Post Result _____
		RPR/VDRL		Local/Import _____
		HBs Ag		Reported By: _____
		HAA		Reported To _____
		HIV		
		HTLV I		
		CMV		
		HCV		
Cultures (Blood, Urine, Sputum) Date, Results				

shipment to the recipient's hospitals. The role of the coordinator in each of these is critical, because the most important issue in organ procurement, once the decision to proceed has been made, is to have someone who "directs traffic," maintaining clear lines of communication between the members of the different teams involved. A lack of communication at this point can disrupt donor care and compromise organ stability. Therefore, the needs and protocols of the individual teams should be discussed in detail before any donor surgery is begun. In addition, if at all possible, the logistic arrangements between teams should be expedited so that no time constraints are placed on the host team. On the other hand, the host team must be tolerant, because different organs often have to be flown to distant parts of the country, and some recipient surgery may be quite complex and time consuming. To facilitate matters the host team should make available basic information on the donor, to expedite the evaluation by the visiting teams (Table II).

MULTIPLE ORGAN DONOR EVALUATION

There are very few absolute contraindications to organ donation, and they can be grouped into three broad categories: 1) severe trauma, 2) malignancy outside of the Central Nervous System (CNS), and 3) active infections. The first category, that of trauma, refers only to injury to the organ itself, and will not preclude donation of those organs that are not affected. Malignancy, other than primary CNS tumors, will also disqualify the prospective donor. An important group of exclusionary criteria is the presence of active infections. Systemic sepsis, active tuberculosis, viral encephalitis and Guillain-Barre syndrome are contraindications to organ donation, as well as active hepatitis, or the presence of the hepatitis B surface antigen. Past infection with hepatitis B virus, as evidenced by the presence of antibodies, was not considered a contraindication to liver donation until recently. Early in 1995 a study showed transmission of hepatitis B in 8 out of 13 recipients (negative for HBV infection before the liver transplant) transplanted with livers from hepatitis B core antibody positive donors (23). Our policy at the Pittsburgh Transplantation Institute is to use these donors only for hepatitis B core antibody positive recipients. Whether organs should be used if the donor has hepatitis C antibodies has been the subject of controversy in the last few years. There is evidence in the literature for HCV transmission after transplantation (24). However, the donor shortage is so serious at this time that HCV positive donors need to be considered, at least for life-saving organs like liver, heart and lungs (25). Policies concerning other organs, like kidney and pancreas, are currently being debated (24,26). The human immunodeficiency virus (HIV) has had a great impact on the field of transplantation, and donors who test positive for HIV antibody are rejected. Prospective donors should also have a Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL), as well as cytomegalovirus (CMV) titers, determined as soon as possible. The significance of a positive VDRL is difficult to ascertain, but it is

natore dell'OPO consegnano un modulo di "consenso alla donazione" che viene compilato e firmato dal più prossimo tra i parenti. Inoltre, il coordinatore verifica che tutti i requisiti medico-legali siano soddisfatti: da un'adeguata documentazione della morte cerebrale sulla cartella del donatore, al permesso al prelievo da parte dell'autorità giudiziaria, laddove sia richiesto. E' inoltre necessario provvedere all'autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria per i chirurghi dei teams per il prelievo. La normativa riguardo alla concessione di tale autorizzazione differisce a seconda dell'ospedale. Alcuni ospedali non considerano la procedura di prelievo come un intervento chirurgico, in considerazione della diagnosi di morte cerebrale. In tal caso non sono necessarie autorizzazioni temporanee per i chirurghi provenienti da altri ospedali.

Allo stesso tempo il coordinatore dell'OPO partecipa a tre attività di primaria importanza:

- 1) valutazione del donatore,
- 2) gestione del donatore ed organizzazione delle procedure necessarie alla determinazione della compatibilità donatore-ricevente,
- 3) intervento sul donatore, preservazione degli organi ed invio degli stessi all'ospedale del ricevente. Il ruolo svolto dal coordinatore in ognuna di queste attività è di importanza critica, dato che l'elemento più importante nell'organizzare il prelievo è quello dell'aver qualcuno che "diriga il traffico", coordinando le esigenze dei diversi team coinvolti nel prelievo. Una mancanza di coordinazione in questa fase può influenzare negativamente la gestione del donatore, compromettendo la stabilità degli organi.

E' pertanto necessario discutere nei dettagli le esigenze ed i protocolli dei singoli team prima di procedere all'intervento chirurgico sul donatore. Inoltre, qualora possibile, l'organizzazione tra i teams dovrebbe essere realizzata nel modo più rapido possibile per non determinare vincoli di tempo al team ospite.

D'altra parte il team ospite dovrebbe essere disponibile alle esigenze di tempo degli altri teams, dato che i vari organi devono spesso raggiungere zone distanti del paese e che alcuni interventi chirurgici sul ricevente possono essere lunghi e complessi. Per facilitare la procedura, il team ospite dovrebbe mettere a disposizione le principali informazioni cliniche relative al donatore, al fine di rendere più rapida la valutazione degli organi da parte degli altri teams (Tab. II).

CRITERI DI VALUTAZIONE DEL DONATORE MULTIORGANO

Allo stato attuale, esistono pochissime

controindicazioni assolute alla donazione, che possono essere raggruppate in tre ampie categorie:

- 1) traumi gravi,
- 2) tumori maligni al di fuori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e
- 3) infezioni attive. La prima categoria, quella dei traumi, comprende solo le lesioni a carico dell'organo stesso e non preclude la donazione di altri organi che non sono stati interessati dal trauma. I tumori maligni, con l'eccezione dei tumori del SNC, escludono anch'essi la possibilità della donazione. Un gruppo importante di criteri di esclusione è, infine, quello costituito dalla presenza di infezioni attive. Sepsis sistemica, tubercolosi attiva, encefalite virale e sindrome di Guillain-Barre sono tutte controindicazioni alla donazione, così come l'epatite attiva o la positività per l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg). Le pregresse infezioni da epatite B, evidenziate dalla presenza degli anticorpi specifici, non sono state considerate fino in tempi recenti una controindicazione alla donazione del fegato.

All'inizio del 1995 uno studio ha dimostrato la trasmissione dell'epatite B in 8 dei 13 riceventi (negativi per infezione HBV prima del trapianto) di fegato da donatori positivi per gli anticorpi anti-core dell'epatite B (HBcAb positivi) (23). Il criterio attualmente adottato al Pittsburgh Transplantation Institute è quello di ricorrere a tali donatori solo per i riceventi HBcAb positivi. Negli ultimi anni numerose sono state le controversie relative alla possibilità di utilizzare organi di donatori positivi per gli anticorpi contro il virus dell'epatite C (HCV positivi). La letteratura riporta evidenze della trasmissione dell'HCV dopo il trapianto (24). Tuttavia, la carenza di organi è attualmente così grave, che è necessario prendere in considerazione anche i donatori HCV positivi, almeno nel caso di organi "salvavita", come il fegato, il cuore e i polmoni (25). L'eventuale utilizzo di altri organi, come il rene ed il pancreas, è attualmente oggetto di discussione (24,26).

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) costituisce un problema molto importante per la selezione dei donatori e quelli che risultano positivi per la presenza di anticorpi anti-HIV vengono automaticamente scartati.

I donatori dovrebbero essere sottoposti anche al Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL) per lo screening della lue ed alla titolazione degli anticorpi anticitomegalovirus (CMV). Il significato di un test VDRL positivo è difficile da stabilire, ma di principio trattiamo i riceventi di organi provenienti da donatori VDRL positivi con un ciclo di penicillina. La positività per il CMV ha un significato prognostico negativo sull'incidenza e la gravità delle successive infezioni da CMV. I rice-



venti di organi da donatori CMV-negativi hanno una minore possibilità di sviluppare un'infezione da CMV, indipendentemente dal proprio status sierologico (27-29).

Il virus di Epstein-Barr (EBV) ed il virus dell'herpes zoster-varicella (VZV) non sono inseriti nello screening virale routinario. L'unica situazione in cui questi virus diventano rilevanti è quella in cui il donatore ha una malattia attiva secondaria alla loro infezione (mononucleosi infettiva o infezione sistemica da VZV). In questi casi, la donazione non dovrebbe essere presa in considerazione.

I donatori con infezioni quiescenti, o con infezioni a carico di organi diversi da quelli considerati per la donazione (come, per esempio, un donatore di organi addominali affetto da polmonite), possono essere utilizzati.

I bambini deceduti a causa di meningite batterica dovuta a *Hemophilus influenzae* oppure a *Neisseria meningitidis* possono anch'essi essere presi in considerazione per una donazione, se il microorganismo e lo spettro di sensibilità farmacologica sono conosciuti in anticipo.

Un'ischemia prolungata dell'organo dovuta a grave ipotensione o ad arresto cardiaco può rappresentare una controindicazione alla donazione. Tuttavia, è pratica del *Pittsburgh Transplantation Institute* valutare in maniera critica tutti i donatori, ivi inclusi quelli con arresto cardiaco e prolungata rianimazione cardiopolmonare (*CardioPulmonary Resuscitation - CPR*). In effetti, molti di questi donatori, valutati sulla base di criteri fisiologici e biochimici post-CPR, sono risultati idonei ed i loro organi sono stati trapiantati con successo (18,30,31).

Anche i pazienti con anamnesi positiva per diabete mellito inveterato, ipertensione arteriosa, malattie cardiache o vasculopatie periferiche potrebbero risultare non utilizzabili come donatori.

Ma, anche in questi casi, la valutazione del donatore e della vitalità degli organi dovrebbe essere effettuata su base individuale, anche in considerazione del fatto che un paziente non accettabile come donatore di cuore o di polmoni potrebbe risultare un eccellente donatore di organi addominali. Alcune volte l'idoneità dei singoli organi può essere valutata solo dopo un esame diretto da parte del chirurgo al momento del prelievo.

L'età ed il sesso del donatore di fegato meritano alcune considerazioni particolari. Nonostante per lungo tempo sia stata sostenuta la scarsa sensibilità del fegato rispetto agli altri organi ai processi di senescenza (32,33), la insoddisfante esperienza con donatori anziani nella serie originale di Denver (che includeva due donatori di fegato dell'età di 73 anni) aveva condotto alla definizione di un limite superiore d'età del donatore a 45 anni (34).

Tuttavia, la dimostrazione che fegati con soddisfacente funzione post-trapianto possono essere ottenuti anche da donatori nella settima decade di vita (35,36) o addirittura più anziani (37), è stata confermata da una serie successiva di osservazioni (38-41), alle quali, tuttavia, si contrappongono descrizioni di risultati insoddisfanti ottenuti utilizzando fegati da donatori in età geriatrica (42-45).

Meno è stato scritto in merito all'effetto del sesso del donatore sui risultati del trapianto

our practice to treat recipients of VDRL-positive donors with a course of benzathine penicillin. The CMV status of the donor has prognostic significance regarding the incidence, and severity, of subsequent CMV infections. Recipients of organs harvested from seronegative donors have a lesser chance of developing a CMV infection, regardless of their own serologic status (27-29). Epstein-Barr (EBV) and Varicella Zoster virus (VZV) are not part of the usual viral screening. The only situation where these viruses become relevant is when the donor has active disease related to them (infectious mononucleosis or systemic VZV infection). If this is the case organ donation should not be considered. Donors with infections under control, or those affecting organs not specifically considered for donation (i.e., an abdominal organ donor suffering from pneumonia) may still be suitable. Children who die due to bacterial meningitis related to *Hemophilus influenzae* or *Neisseria meningitidis* can still be considered for donation, if the organism and its sensitivity are known beforehand. Prolonged organ ischemia related to severe hypotension or cardiac arrest might represent a contraindication to donation. However, it is the policy of the Pittsburgh Transplantation Institute to critically evaluate all donors, including those with cardiac arrest and prolonged CPR. In fact, many of these donors have been found acceptable by post-CPR physiological and biochemical criteria, and their organs have been successfully transplanted (18,30,31). Other patients that may not be acceptable as donors are those with a long-standing history of diabetes mellitus, hypertension, cardiac or peripheral vascular disease. But, again, the donor and organ viability assessments should be carried out on a case by case basis, and a patient not acceptable as a heart or lung donor might still be an excellent abdominal organ donor. Sometimes the suitability of individual organs can be assessed only after direct examination by the donor surgeon, at the time of procurement. The age and sex of the liver donor deserve special mention. Although it has long been thought that the liver is less affected than other organs by senescence (32,33) poor experience with older donors in the original Denver series (including two liver donors who were 73 years old) resulted in an upper donor age limitation of 45 years (34). However, the demonstration that satisfactory livers could be obtained from donors well into the seventh decade of life (35,36) or beyond (37) was followed by a flurry of confirmatory reports (38-41), countered by descriptions of degraded results, using geriatric livers (42-45). Less has been written about the effect of donor sex on outcome after liver transplantation, although there is an extensive literature, recently summarized by Neugarten and Silbiger (46), showing poorer results with kidney allografts from female donors. Our group has reported similar findings with female livers in adults (47,48) but not in children (49), with the gender effect being disputed by Stratta et al (50). We recently examined the effect on outcome of donor age and sex in a consecutive series of 462 liver transplants, which included

the use of 54 donors > 60 years. Nine other donor variables and 8 recipient variables were also analyzed, with the endpoint of the analysis being graft failure (defined as either patient death or retransplantation). Graft failure was significantly associated with donor age and donor sex. The effect of donor age became evident only when they were older than 45 years. Livers from female donors yielded significantly poorer results, with the 2-years graft survival of the female to male combination being 55%, female to female 64%, male to male 72%, and male to female 78% (51). We believe that old (>60 years) female donors are questionable for liver procurement because in them the adverse effects of age and gender are at least additive. However, and in the face of the current organ shortage crisis, we believe that these livers should still be used, but under circumstances that are adjudicated on a case by case basis. For example, many liver transplant centers in North America and in Europe exclude from recipient candidacy patients that are HIV positive, hepatitis B virus carriers with evidence of DNA replication, and others with risk factors that predictably degrade patient and graft survival. These patient categories would certainly be better helped by receiving geriatric female livers rather than being automatically excluded from transplantation.

Individual Organ Assessment: Abdominal Organs

The criteria used to determine the suitability of kidneys are very flexible. A kidney donor can be between 1 month and 75 years of age. Serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) are used as markers of donor renal function, and should be normal. Obviously, donors with chronic renal disease are not considered for kidney donation. However, patients with transient creatinine and BUN elevations, related to dehydration and/or hypotension, are not excluded from kidney donation if the BUN and creatinine fall after appropriate volume correction. Attempts at predicting liver allograft function following transplantation, based upon donor information, have met with little success. The diverse literature (25,52-63) devoted to the topic is testimony to our lack of a clear understanding, one that can translate into well-informed decision making during donor evaluation. As a rule, the donor should have normal or near-normal serum aspartate aminotransferase (AST), serum alanine aminotransferase (ALT), bilirubin, and prothrombin time, but we have successfully used livers from donors with AST and ALT that were 1.5 times over the upper limit of normal. The important parameter is not an isolated AST and/or ALT value, but the trend established since the ICU admission (64). The bilirubin can be elevated due to massive blood transfusions used during the resuscitation of a shocked patient. A history of hepatitis or alcoholism is certainly a warning sign, but does not preclude the use of the liver. In general, in the case of a marginal liver donor, the intraoperative assessment by the donor surgeon is the best single piece of information. There is only one absolute exclusion criterion in the

di fegato, mentre esiste un'ampia letteratura, recentemente sintetizzata da Neugarthen e da Silbiger (46), che dimostra i peggiori risultati ottenuti con trapianti di reni da donatori di sesso femminile.

Il nostro gruppo ha descritto risultati analoghi con fegati da donatori di sesso femminile nei pazienti adulti (47,48), ma non nei pazienti pediatrici (49). D'altra parte, l'effetto del sesso del donatore è stato messo in discussione da Stratta et al (50).

Recentemente, abbiamo analizzato l'effetto dell'età e del sesso dei donatori sull'outcome del trapianto epatico in una serie consecutiva di 462 trapianti di fegato che comprendeva 54 donatori di età >60 anni. Sono state analizzate anche altre 9 variabili relative ai donatori e 8 variabili relative ai riceventi considerando come *end-point* dello studio la perdita dell'organo (definita come decesso del paziente o ritrapianto).

La perdita dell'organo è risultata statisticamente associata all'età e al sesso del donatore. L'effetto dell'età si è reso evidente solo per donatori di età superiore ai 45 anni. I fegati provenienti da donatori di sesso femminile hanno dato dei risultati significativamente più modesti, con una sopravvivenza a 2 anni del 55% nei trapianti da femmina a maschio, del 64% nei trapianti da femmina a femmina, del 72% nei trapianti da maschio a maschio e del 78% nei trapianti da maschio a femmina (51). Riteniamo che il prelievo di fegato da donatori anziani (età > 60 anni) di sesso femminile sia discutibile, dato che in essi si verifica un effetto almeno sommatorio dei fattori di rischio costituiti dall'età e dal sesso. Tuttavia, tenendo conto dell'attuale carenza di organi, siamo convinti che fegati con queste caratteristiche debbano ancora essere utilizzati, seppur solo in circostanze che vanno valutate caso per caso.

Per esempio, molti centri per il trapianto di fegato del Nord America e dell'Europa escludono dalla lista d'attesa pazienti HIV-positivi, cirrotici portatori di virus dell'epatite B con attiva replicazione virale (HBV-DNA positivi) ed altre categorie di pazienti con fattori di rischio che notoriamente riducono la sopravvivenza del paziente e del fegato dopo il trapianto. Questi pazienti potrebbero certamente trarre beneficio dal trapianto di un fegato da donatore geriatrico di sesso femminile, piuttosto che essere di principio esclusi dalla possibilità del trapianto.

Valutazione degli organi addominali

I criteri utilizzati per la definizione dell'idoneità a trapianto del rene sono molto flessibili. Un donatore di reni può rientrare in una fascia di età compresa tra 1 mese e 75 anni. La creatinina e l'azotemia (Blood Urea Nitrogen - BUN -) sieriche

vengono usati come indicatori della funzione renale del donatore e dovrebbero risultare normali.

Ovviamente, i donatori con malattie renali croniche non vengono presi in considerazione per la donazione dei reni.

Tuttavia, pazienti con livelli elevati, ma solo transitoriamente, di creatinina e BUN, dovuti a disidratazione e/o ipotensione, non vengono esclusi dalla donazione se il BUN e la creatinina rientrano nel range di normalità dopo un'appropriate correzione del volume circolante.

I tentativi di prevedere la funzionalità del fegato successivamente al trapianto sulla base di parametri relativi al donatore, hanno dato, sino ad oggi, scarsi risultati. La vasta letteratura dedicata a questo argomento (25,52-63) testimonia la mancanza di parametri precisi che possano tradursi in decisioni ben circostanziate durante la valutazione del donatore.

Di regola, il donatore dovrebbe avere valori normali o quasi normali dell'aspartato aminotransferasi (AST), dell'alanina aminotransferasi (ALT), della bilirubina e del tempo di protrombina, tuttavia abbiamo utilizzato con successo fegati provenienti da donatori con valori di AST e di ALT pari a 1.5 volte il limite superiore di normalità. Il parametro importante non è costituito da valori isolati di AST e/o di ALT, ma dal trend che questi enzimi mostrano dopo il ricovero in ICU del donatore (64). La bilirubina può essere elevata a causa delle massicce trasfusioni di sangue durante i tentativi di rianimazione dei pazienti in stato di shock. L'anamnesi positiva per pregressa epatite o per alcolismo rappresentano sicuramente un segnale di allarme, ma non precludono l'utilizzo del fegato. In generale, nel caso dei donatori marginali di fegato, la valutazione intraoperatoria da parte del chirurgo che procede al prelievo costituisce la migliore singola fonte di informazioni. Esiste un unico criterio di esclusione assoluta alla donazione di pancreas, rappresentato dall'anamnesi positiva per diabete mellito. Incrementi dell'amilasi sono stati riscontrati nel 39% dei donatori di pancreas, senza alcuna evidenza di pancreatite e quindi una iperamilasemia isolata non costituisce una controindicazione all'utilizzo del pancreas (65). Il glucosio sierico può essere falsamente elevato nei donatori sottoposti a terapia steroidea o in conseguenza di una diminuzione dell'insulina circolante (66).

Il trapianto di intestino sta emergendo come una valida opzione terapeutica nei pazienti con insufficienza intestinale.

Nei primi mesi del 1993, la UNOS ha costituito una commissione con il compito di sistematizzare la redazione degli elenchi dei candidati, contribuire alla definizione dei donatori idonei e stabilire le

linee guida per una assegnazione equa dei grafts intestinali, sia a livello nazionale che a livello locale. Dati i vincoli di tempo, è impossibile effettuare una valutazione funzionale dell'intestino del donatore. Un'età relativamente giovane, la stabilità emodinamica e la corrispondenza delle dimensioni del donatore e del ricevente sono tutti parametri di importanza critica che vengono applicati per la valutazione di un donatore di intestino (67). Presso il nostro istituto, veniva inizialmente assegnata una preferenza ai donatori pediatrici o adolescenti in condizioni emodinamiche stabili.

Tuttavia la gamma di età è andata rapidamente espandendosi, stante sempre la condizione che il donatore sia stabile e che riceva un supporto vasopressorio minimo <10 ug/kg/min di dopamina). La maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto di intestino è stata precedentemente sottoposta a massive resezioni intestinali che portano a una significativa riduzione della dimensione della cavità addominale. Pertanto, è essenziale selezionare donatori con un peso corporeo inferiore del 15-40% rispetto ai riceventi (67).

Valutazione degli organi toracici

Oltre alla negatività anamnestica per patologia cardiologica ed alla normalità della radiografia del torace, il donatore di cuore dovrebbe presentare un'obiettività cardiaca ed un elettrocardiogramma a 12 derivazioni normali. Tuttavia, la condizione di morte cerebrale può condizionare un certo numero di alterazioni elettrocardiografiche, che non precludono la donazione degli organi toracici (68,69). Un donatore in grado di mantenere una pressione arteriosa sistolica superiore a 90 mmHg con un dosaggio di dopamina inferiore a 10 ug/kg/min di dopamina, viene considerato un candidato idoneo alla donazione di cuore (70,71).

Gli isoenzimi cardiaci sono raccomandati in caso di trauma toracico al fine di escludere una contusione miocardica ed inoltre nei casi in cui il potenziale donatore abbia subito un arresto cardiaco o una prolungata ipotensione. L'incidenza di coronaropatia è più elevata nei donatori maschi di età superiore ai 35 anni, specialmente in presenza di specifici fattori di rischio, quali l'anamnesi familiare positiva per vasculopatia aterosclerotica, l'ipercolesterolemia ed il tabagismo. La coronarografia può risultare utile nella valutazione dei casi ad elevato rischio e dei donatori più anziani, ma non è richiesta di routine e molti ospedali ritengono proibitivi gli ostacoli logistici alla sua esecuzione nel donatore. La decisione sull'utilizzo del cuore viene dunque derivata dai risultati della visita cardiologica, dei dati

anamnestici, dell'elettrocardiogramma e dell'ecocardiogramma. Come nel caso del fegato, ed in considerazione della grave carenza di organi, è opportuno, anche nel caso di donatori ad alto rischio, procedere comunque ad una valutazione diretta del cuore al momento del prelievo, dopo l'esecuzione di una sternotomia. L'esame diretto e la palpazione delle coronarie forniscono una significativa quantità di informazioni sulla presenza e sull'entità di una eventuale coronaropatia.

Nel caso in cui placche aterosclerotiche siano apprezzabili lungo le arterie coronarie principale sinistra o discendente anteriore sinistra, il cuore, nella maggior parte dei casi, non viene considerato idoneo per il trapianto. Nei casi estremi di un ricevente particolarmente compromesso, tuttavia, l'equipe chirurgica che effettua il trapianto può prendere la decisione di prelevare anche un cuore con segni di coronaropatia. Sono stati infatti segnalati anche casi isolati di esecuzione di bypass aorto-coronarico contestualmente al trapianto di cuore. Esistono inoltre studi che riferiscono come in casi di coronaropatia di grado lieve il cuore trapiantato abbia mostrato una funzione adeguata, senza incrementi della mortalità precoce. E' stato di recente dimostrato che l'ecocardiografia transesofagea rappresenta un importante ausilio nella valutazione di un potenziale donatore cardiaco. Ipertrofia cardiaca grave, difetti valvolari e alterazione della cinetica cardiaca sono stati evidenziati in donatori di cuore altrimenti idonei al trapianto. Allo stato attuale, i dati relativi all'utilizzo di cuori con le alterazioni appena elencate sono scarsi. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, è prudente evitare l'uso di un cuore con anomalie della cinetica parietale (72). In linea di principio, alterazioni minori dell'elettrocardiogramma o dell'ecocardiogramma, infezioni locali (73), ipotensione temporanea, arresti cardiaci di breve durata e traumi del torace non costituiscono controindicazioni assolute per la donazione del cuore. Una differenza di peso tra il donatore e il ricevente superiore al 20% assume un'importanza critica solo nei casi di elevate resistenze vascolari polmonari. Con una accurata selezione dei donatori, la sopravvivenza dopo trapianto di cuore da donatori di età compresa tra i 40 e i 55 anni non è diversa da quella osservata nel caso di donatori più giovani (74). Con la progressiva riduzione dei limiti alla selezione del donatore, è diventato sempre più evidente che possono essere utilizzati con relativa sicurezza cuori di donatori fino a 55-60 anni di età e con tempi di ischemia sino a quattro o cinque ore (75-77).

Tutti i criteri già indicati per la selezione dei donatori di cuore valgono anche per i donatori di cuore-polmone o di polmo-

evaluation of a pancreas donor, and that is a history of diabetes mellitus. Amylase elevations have been seen in as many as 39% of pancreas donors, without any evidence of pancreatitis, and thus isolated hyperamylasemia does not contraindicate the use of the pancreas (65). The serum glucose may be falsely elevated in donors receiving steroid therapy, or as a result of decreased circulating insulin (66). Intestinal transplantation is emerging as a valuable modality for the treatment of patients with intestinal failure. Early in 1993 UNOS formed a subcommittee responsible for systematizing the listing of recipients, help identify suitable donors, and establish guidelines for the equitable allocation of intestinal grafts, both at the local and national levels. Because of the time constraints, it is impossible to perform a functional assessment of the donor bowel. Relatively young age, hemodynamic stability, and donor-recipient size match are the critical parameters used in evaluating an intestinal donor (67). At our institution, preference was initially given to infant and juvenile donors with stable hemodynamics. However, the age range has been gradually expanded, provided the donor is stable and receiving minimal vasopressor support (< 10 ug/kg/min of dopamine). Size matching is always given special consideration. The majority of intestinal transplant recipients have undergone extensive intestinal resections, leading to a significant reduction in the size of the abdominal cavity. Therefore, donors are chosen that are 15% to 40% smaller in body weight than the selected recipients (67).

Individual Organ Assessment: Thoracic Organs

Besides a negative history of cardiac disease and a normal chest x-ray, the donor should have a normal heart physical exam and 12-lead electrocardiogram. However, a number of electrocardiographic changes might be detected in brain dead patients, which do not preclude thoracic organ donation (68,69). A brain dead patient able to maintain a systolic blood pressure greater than 90mm Hg with a dopamine requirement less than 10 ug/kg/min is considered a suitable candidate for heart donation (70,71). Cardiac isoenzymes are recommended in case of chest trauma, to rule out myocardial contusion, and when the potential donor has suffered a cardiac arrest or prolonged hypotension. The incidence of coronary artery disease clearly increases in male donors over the age of 35, especially in the face of risk factors such as hypercholesterolemia, family history and a history of smoking. Coronary angiography may be helpful in the evaluation of high risk and older donors, but it is not routinely required, and most hospitals will find the logistics of performing it prohibitive. Therefore, a decision will have to be made based on a cardiologic consultation, evaluating the history, electrocardiogram, and echocardiogram. As is the case for the liver, and due to the severe shortage, it is prudent even in high risk donors to have the heart examined on the table following sternotomy. Visualizing and palpating the coronary arteries will give a significant amount of informa-

tion with respect to the incidence of coronary artery disease. If plaques are felt along the left main coronary artery or left anterior descending artery, the heart, in most cases, will not be suitable for transplantation. In extreme cases of a very sick recipient, however, the transplant team may make a decision to take this heart, and isolated cases of coronary artery bypass being performed at the time of transplantation have been reported. Indeed, reports exist stating that in cases of isolated mild coronary artery disease, the donor allograft functions well with no increase in early mortality. Transesophageal echocardiography has recently been demonstrated to be an important adjuvant in the evaluation of a potential cardiac donor. Severe cardiac hypertrophy, valvular defects and global myocardial dysfunction or segmental wall abnormalities have been diagnosed in what appeared to be otherwise reasonable cardiac donors. At this time, limited information is available about the use of such hearts, and in most cases it will be prudent to avoid the use of a heart with demonstrated wall motion abnormalities (72). In general, minor changes in the electrocardiogram or echocardiogram, localized infection (73), transitory hypotension, brief cardiac arrest and thoracic trauma, do not contraindicate heart donation. The importance of donor-recipient weight mismatch over 20% is critical only in the face of high pulmonary vascular resistance. In carefully selected donors, survival following transplantation with a donor between 40-55 years of age is no different than that observed in the case of younger donors (74). As the limits for donor selection are extended, evidence becomes more clear that it is safe to extend donor age up to (55-60), and ischemic time farther than four to five hours (75-77). All of the selection criteria mentioned in the case of a heart donor also apply to heart-lung or isolated single or double lung donors. In addition, a donor is not acceptable for lung or heart-lung donation when there is a history of heavy smoking, chronic lung disease, or pulmonary aspiration. The height, weight and chest circumference of the heart-lung donor should closely match those of the recipient. A number of physiological parameters can be used when assessing a lung donor, including the PaO_2/FIO_2 ratio (≥ 250 torr) and peak airway pressure (< 30 cm H_2O with 15 ml/kg of tidal volume and 5 cm H_2O of PEEP) (78-80). Aspiration pneumonia is frequent in the brain dead patient, and thus the character of the sputum is a critical piece of information. The role of bronchoscopy is still being debated, considered mandatory by some authors (81), while others feel it is indicated only when there is a question of foreign-body aspiration, or to obtain sputum for Gram stain and culture (66). Bronchoscopy will provide, however, important culture information to guide appropriate antibiotic therapy following transplantation. In cases where frank purulence is noted on bronchoscopy, the lungs will not be suitable. However, it is conceivable that one lung may be salvaged for transplantation from a set where one appears to be more infected than the other.

ne isolato, singolo o doppio. Va aggiunto che un donatore non può essere accettato per la donazione di polmoni o cuore-polmoni nel caso di anamnesi positiva per forte tabagismo, broncopneumopatie croniche o polmonite *ab ingestis*. L'altezza, il peso e la circonferenza toracica del donatore di cuore-polmone dovranno essere strettamente corrispondenti a quelli del ricevente. Nella valutazione di un donatore di polmoni è possibile applicare tutta una serie di parametri fisiologici, come il rapporto PaO_2/FIO_2 (≥ 250 torr) e il picco della pressione delle vie respiratorie (< 30 cm H_2O con 15 ml/kg di volume corrente e 5 cm H_2O di PEEP) (78-80). La polmonite *ab ingestis* è frequente nei donatori e pertanto il carattere dell'espettorato rappresenta una fonte di informazioni preziosa. Il ruolo della broncoscopia è ancora oggetto di discussione, essendo considerata indispensabile da alcuni autori (81), mentre altri la ritengono indicata solo nei casi in cui vi sia un dubbio di aspirazione di corpi estranei oppure al fine di ottenere l'espettorato per una colorazione di Gram ed esame colturale. La broncoscopia fornisce importanti informazioni attraverso gli esami culturali che consentono di instaurare un'appropriate terapia antibiotica successivamente al trapianto.

Nei casi in cui la broncoscopia evidenzia la presenza di materiale francamente purulento, i polmoni non devono essere considerati idonei al trapianto. E' tuttavia ammissibile l'utilizzo di un polmone che faccia parte di una coppia in cui uno appare maggiormente infetto dell'altro.

GESTIONE DEL DONATORE MULTIORGANO

Una volta che il coordinatore ha completato la valutazione del donatore, restano ancora numerose ore di intenso lavoro prima di potere completare l'intera procedura di prelievo. Dopo avere ottenuto il necessario consenso alla donazione, gli sforzi terapeutici vanno indirizzati alla protezione della funzione degli organi donati, fino al momento in cui verrà effettivamente eseguito il prelievo.

Mentre negli anni '70 e nei primi anni '80, la gestione del donatore teneva in considerazione prevalentemente, se non esclusivamente, la funzione renale, oggi ogni donatore deve sempre essere considerato come un potenziale donatore multiorgano e ciò può costituire per il medico che si occupa del caso una vera e propria sfida. Egli dovrà mantenere il paziente in condizioni di stabilità emodinamica, con una perfusione e un'ossigenazione ottimali degli organi da prelevare. Quest'obiettivo non risulta di facile conseguimento, se si considera la perdita di

molti dei riflessi e le drastiche modificazioni dell'equilibrio ormonale (82). Numerosi studi hanno infatti evidenziato una significativa riduzione del cortisolo (83), dell'insulina (83) e degli ormoni tiroidei (68,83-87). Inoltre, il 50-70% dei pazienti con morte cerebrale soffre di diabete insipido (88-89). Alcuni studi sull'utilizzo di ormoni come la triiodotironina, il cortisolo o l'insulina nella gestione del donatore (66, 69, 84, 86, 87, 90) hanno dato risultati contrastanti.

Gestione emodinamica

Un accesso arterioso, un accesso venoso centrale ed il catetere vescicale sono assolutamente irrinunciabili per la gestione di un donatore, mentre non è considerato indispensabile l'impiego del catetere di Swan-Ganz.

La perdita delle funzioni cerebrali in direzione rostro-caudale, a seguito dell'erniazione nel tronco encefalico, determina una significativa instabilità emodinamica per la distruzione dei centri vasomotori pontini e midollari. Prima dell'erniazione del tronco encefalico, il riflesso di Cushing può indurre bradipnea ed ipertensione. L'ipertensione, legata a un aumento dell'attività simpatica, può dare luogo a microinfarti cardiaci e ad edema polmonare neurogeno e deve pertanto essere trattata aggressivamente, al fine di prevenire un danno degli organi toracici.

Successivamente, quando l'erniazione del tronco cerebrale porta alla completa distruzione dei centri vasomotori pontini e midollari, l'ipotensione diventa il problema emodinamico principale ed una percentuale di donatori compresa tra il 10% e il 25% subisce un arresto cardiaco (66,88,91). L'obiettivo principale in questa fase è quello di mantenere una soddisfacente perfusione degli organi e risulta per questo necessario operare ogni sforzo per mantenere una pressione arteriosa sistolica superiore a 80 mmHg, valore ritenuto critico per la preservazione di una buona funzionalità dei reni e del fegato (92-95). E' stato descritto che una pressione arteriosa media pari a 40mmHg può consentire il mantenimento di un'adeguata attività cardiaca (96), e questo dato può risultare utile nella decisione sull'utilizzo del cuore di un donatore ipoteso. Tuttavia, il fegato e i reni non tollerano delle prolungate pressioni di perfusione così basse.

La grande maggioranza dei potenziali donatori viene trattata applicando i protocolli relativi ai traumi cranici e, di conseguenza, va incontro a disidratazione durante il periodo di tempo in cui si è verificata la progressione verso la morte cerebrale. Si rende quindi generalmente necessaria l'infusione di molti litri di cri-

Recovery Data		Donor ID#	
Surgeon:	Renal:	Assisting:	
Hepatic:			
Cardiac:			
Heart/Lung:			
Pancreas:			
Coordinators/Technicians (Tissue):			
In O.R.	AM- PM	Incision	AM- PM
Depart O.R. (O)		AM- PM	
Depart O.R. (T)		AM- PM	
Condition During Surgery (Include: Blood Pressure, Urine Output, Complications, Comments)			
<hr/>			
<hr/>			
Operating Room Drugs (Include dosage and time)			
Methylprednisolone:	Mannitol:	Furosemide:	
Heparin:	Vasodilator:	Blood Products	
Antibiotics:	Others:		
Nephrectomy Data		Hepatectomy Data	
En Bloc: Y/N In Situ: Y/N		Precool Start	
Flush Sol'n: _____ Vol: _____		Sol'n/Vol: _____	
Final Flush (Sol'n Vol): _____		Portal Flush Start: _____	
Storage Sol'n: _____		Sol'n/Vol: _____	
Art Clamp: _____ R _____ L _____		Aortic Flush Start: _____	
Flush Start _____		Sol'n/Vol: _____	
Flush End: _____		Final Flush (Sol'n/Vol) _____	
Warm Ischemia Time _____		Clamps Off: _____	
Clamps Off: _____		Cold Ischemia Time _____	
Cold Ischemia Time _____		Anatomy: _____	
		Cardiolectomy Data	
		Infusion Start: _____	
		Sol'n/Vol: _____	
		Clamps Off: _____	
		Cold Ischemia Time _____	
		Heart Lung Data	
		Infusion Start (R) _____	
		Sol'n/Vol: _____	
		Infusion Start (L) _____	
		Sol'n/Vol: _____	
		Clamps Off: _____	
		Cold Ischemia Time _____	
Single or Double Lung Data		Pancreas Data	
Infusion Start: _____		Infusion Start: _____	
Sol'n/Vol: _____		Sol'n/Vol: _____	
Clamps Off: _____		Final Flush: (Sol'n/Vol) _____	
Cold Ischemia Time _____		Clamps Off: _____	
		Cold Ischemia Time _____	
		Anatomy _____	
Renal Anatomy			
R		L	
Biopsy Results _____			
Organs and Tissues Recovered (Check appropriate box and circle "T" for Transplant, "R" for Research)			
<input type="checkbox"/> R-KI T/R <input type="checkbox"/> L-KI T/R <input type="checkbox"/> LI T/R <input type="checkbox"/> LU T/R <input type="checkbox"/> PA T/R <input type="checkbox"/> HR T/R <input type="checkbox"/> HV T/R <input type="checkbox"/> MV T/R <input type="checkbox"/> Bones T/R <input type="checkbox"/> BM T/R <input type="checkbox"/> Veins T/R <input type="checkbox"/> Skin T/R <input type="checkbox"/> Cornea T/R <input type="checkbox"/> INT T/R <input type="checkbox"/> Other T/R			

TABELLA III: Scheda per la raccolta di dati intraoperativi della procedura di prelievo utilizzata dalla Western Pennsylvania Organ Procurement Organization, CORE (Center for Organ Recovery and Education).

TABLE III: Intraoperative data collection sheet used by the Western Pennsylvania Organ Procurement Organization, CORE (Center for Organ Recovery and Education). (Courtesy of Mr. Brian Broznick).

[From Marino IR, Doyle HR, Kang YG, Kormos RL, Starzl TE. Multiple organ procurement. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (Eds.): Textbook of Critical Care, 3rd Edition, Section XIV (Transplantation), Chapter 178, WB Saunders Company, Philadelphia, 1995: 1610-1625. Used by permission].

stalloidi per ottenere delle pressioni di riempimento adeguate e per permettere uno svezzamento da eventuali vasopressori. La dopamina rappresenta la prima scelta tra i farmaci vasopressori, a causa della sua capacità di mantenere un buon flusso sanguigno renale e splancnico, quando viene usata a dosi basse. Le dosi di dopamina superiori 10 ug/kg/min non dovrebbero essere necessarie se sono state raggiunte delle buone pressioni di riempimento con l'infusione dei fluidi. L'utilizzo di farmaci come la fenilefrina cloridrato e la norepinefrina bitartrato andrebbe evitato, al fine di proteggere la perfusione degli organi (97). Questi farmaci aumentano inoltre il consumo miocardico di ossigeno ed è stata riscontrata una correlazione tra l'uso delle catecolamine, ivi inclusa la dopamina, e una minore sopravvivenza del rene trapiantato (98). La dobutamina rappre-

senta una buona scelta nel caso in cui sia necessario un farmaco inotropo. Altri agenti, come l'isoproterenolo, aumentano il consumo miocardico di ossigeno in maniera più significativa rispetto alla dobutamina. La presenza di diabete insipido in una quota compresa tra il 50% e il 70% dei donatori, rende il mantenimento del volume intravascolare una vera sfida (97). Nel caso del donatore, il diabete insipido è un effetto del danno a carico dell'asse ipotalamico-ipofisario, con conseguente riduzione dei livelli dell'ormone antidiuretico. Il volume urinario può raggiungere facilmente 1,5-2 l/ora, rendendo necessario il completo rimpiazzo delle perdite con una soluzione iposodica.

Gestione respiratoria

La ventilazione meccanica è ovviamente

MULTIPLE ORGAN DONOR MANAGEMENT

Once the coordinator finishes the donor evaluation there are still many hours of intense work before completing the process. After obtaining the appropriate consent, therapeutic efforts should be geared to protect the donated organs, until the actual retrieval can be carried out. While in the '70s and early '80s donor management mainly, if not exclusively, addressed kidney function, nowadays the patient must always be approached as a multiorgan donor, and this can present a real challenge to the physician managing the case. He or she should keep the patient hemodynamically stable, with optimal organ perfusion and oxygenation. This is not easy due to the loss of many body reflexes, and the dramatic changes in the hormonal milieu (82). Several studies have shown a significant reduction of cortisol (83), insulin (83), and thyroid hormones (68,83-87). Also, 50-70% of brain-dead patients suffer from diabetes insipidus (88,89). A number of protocols that call for the use of hormones like triiodothyronine, cortisol, or insulin during donor management (66,69,84,86,87,90) have given conflicting results.

Hemodynamic Management

Arterial line, central venous line, and a bladder catheter are mandatory in the management of a brain dead donor, while a pulmonary artery catheter is optional. The rostral to caudal brain function loss following brain stem herniation, with the destruction of pontine and medullary vasomotor centers, causes the development of significant hemodynamic instability. Before herniation, Cushing's reflex can induce bradyarrhythmias and hypertension. Hypertension, related to increased sympathetic activity, can result in cardiac microinfarcts and neurogenic pulmonary edema. Therefore, it must always be aggressively treated, to prevent damage to the thoracic organs. Later, when brainstem herniation results in the complete destruction of the pontine and medullary vasomotor centers, hypotension becomes the main hemodynamic problem, and 10-25% of brain dead donors sustain a cardiac arrest (66,88,91). The main goal of this phase of their management is to maintain a satisfactory organ perfusion, and every attempt should be made to maintain a systolic blood pressure greater than 80 mm Hg, which is considered critical to preserve good kidney and liver function (92-95). It has been reported that a mean arterial pressure of 40 mm Hg can still result in adequate cardiac preservation in the pig (96), and this information may be useful when trying to decide whether to use the heart of a hypotensive donor. However, the liver and the kidney do not tolerate such low perfusion pressures if they are sustained. The large majority of these patients are cared for using head trauma protocols and, consequently, they are dehydrated by the time they have progressed to brain death. Usually, many liters of crystalloid are needed to achieve adequate filling pressures and allow weaning of the vasopressors, if they are being used.

Dopamine is the first choice among vasopressor drugs, because of its ability to maintain good renal and splanchnic blood flow when used at low doses. Dopamine doses greater than 10 ug/kg/min should not be necessary, if good filling pressures have been achieved with fluid replacement, and the use of drugs such as phenylephrine hydrochloride or norepinephrine bitartrate should be avoided, in order to protect organ perfusion (97). These drugs also increase myocardial oxygen consumption, and a correlation has been found between the use of catecholamines, including dopamine, and poorer renal allograft survival (98). Dobutamine is a good choice in case an inotrope is needed. Other agents, such as isoproterenol, increase myocardial oxygen consumption more significantly than dobutamine. The fact that 50-70% of brain dead donors suffer from diabetes insipidus makes the maintenance of the intravascular volume a real challenge (97). Diabetes insipidus, in this setting, is the result of damage to the hypothalamic-pituitary axis, with its accompanying decrease of antidiuretic hormone levels. The urine volume can easily reach 1.5-2 l/hour, and this should be completely replaced with a low-sodium solution.

Respiratory Management

Mechanical ventilatory support is obviously required for all brain dead donors. The management of the ventilator is the same as for other critically ill patients, and its principles will not be repeated here. Once again, treatment is aimed at ensuring that the prospective donor organs are maintained in the best possible state, and specific goals of ventilatory care are to maintain a P_{aO_2} between 70 and 100 mmHg, an oxygen saturation of arterial hemoglobin (S_{aO_2}) greater than 95%, and a P_{aCO_2} within the range of 35 to 45 mmHg, to avoid pulmonary complications.

Coordination of Donor and Recipient Matching

During this phase the procurement coordinator asks local transplant programs about their needs for organs. Under the current U.S. system local programs have first priority, and only when organs are not used locally are inquiries made at the regional and national levels. An exception to this rule is when a prospective kidney recipient, who resides in another region, is found to have a so-called "six antigen match." These kidneys have to be sent away, with the receiving transplant center "paying back" at a later date. Whenever the recipients for all the abdominal and thoracic organs are identified, an operating room time in the donor hospital is arranged. The procurement coordinator contacts the recipient institutions to arrange for the simultaneous arrival of all the harvesting teams. Kidneys have been procured by local teams for many years, and shipped if not used locally. Today, a similar practice is being adopted in the United States for other organs, particularly livers (99).

MULTIPLE ORGAN DONOR OPERATION Anesthesia

The donor operation can be time consuming

necessaria per tutti i donatori. La gestione del ventilatore è la stessa applicata per gli altri pazienti che necessitano di supporto ventilatorio, secondo principi standard che non verranno ripetuti in questa sede. Come già sottolineato, il trattamento è mirato a garantire che i potenziali donatori vengano mantenuti nel migliore equilibrio omeostatico possibile e gli obiettivi specifici della ventilazione meccanica sono rappresentati dal mantenimento di una P_{aO_2} tra 70 e 100 mmHg, di una saturazione arteriosa di ossigeno (S_{aO_2}) maggiore del 95% e di una P_{aCO_2} compresa tra i 35 e i 45 mmHg.

Compatibilità tra donatore e ricevente

Durante questa fase il coordinatore considera innanzitutto le esigenze di organi dei programmi di trapianto locali. Secondo il sistema attualmente vigente negli Stati Uniti, infatti, i programmi locali hanno diritto di priorità e solo quando gli organi non vengono utilizzati localmente vengono messi a disposizione per il loro utilizzo a livello regionale e nazionale. Un'eccezione a questa regola si ha quando un potenziale ricevente a trapianto di rene in lista in un altro centro risulta avere una cosiddetta "compatibilità a sei antigeni". In questo caso il rene deve essere inviato a tale centro, che lo "restituirà" in futuro.

Dopo l'identificazione dei riceventi per gli organi addominali e toracici, viene stabilita l'ora per il prelievo presso la sala operatoria dell'ospedale ospite. Il coordinatore contatta quindi le istituzioni dei riceventi al fine di coordinare l'arrivo contemporaneo di tutti i teams impegnati nel prelievo.

Da molti anni il rene viene prelevato dai teams locali e successivamente inviato ad altri centri se non utilizzato in loco. Oggi, una simile procedura viene adottata negli Stati Uniti anche per altri organi, in particolare per il fegato (99).

INTERVENTO SUL DONATORE MULTIORGANO

Anestesia

L'intervento sul donatore può richiedere molto tempo e il ruolo dell'anestesista è molto importante, soprattutto se si raffrontano i prelievi multiorgano routinariamente eseguiti oggi con quelli del passato, quando spesso il prelievo era limitato al rene. Una sintesi degli aspetti anestesiológicos della procedura di prelievo è stata recentemente pubblicata (100) e pertanto ci limiteremo qui ad analizzarne solo i punti più salienti.

Per la valutazione preoperatoria del donatore, l'anestesista deve esaminare i precedenti anamnestici medici e chirurgici,

ivi inclusa la causa della morte cerebrale, lo stato e le esigenze di sostegno delle funzioni vitali, le allergie a farmaci e la terapia in atto. La funzione cardiopolmonare viene valutata in base al profilo emodinamico, all'entità del supporto con farmaci inotropi, all'efficienza degli scambi gassosi, al grado di supporto ventilatorio, alla radiografia del torace, all'elettrocardiogramma, alle pressioni parziali arteriose dei gas e all'equilibrio acido-base. La funzione renale viene valutata sulla base del volume urinario, del BUN, della creatinina e degli elettroliti, mentre, per quanto riguarda la funzione epatica, sono importanti l'AST, l'ALT e della bilirubina: la funzionalità pancreatica viene valutata sulla base della glicemia e dell'amilasi sierica.

Vanno inoltre verificati la validità del certificato di morte cerebrale, il consenso da parte dei familiari ed il permesso dell'autorità giudiziaria. Il passaggio dalla ICU alla sala operatoria costituisce un momento critico ed il donatore viene continuamente monitorato e ventilato, mentre viene proseguita la terapia già in atto.

Il trattamento intraoperatorio del donatore è essenzialmente simile a quello di altri pazienti critici che vengono sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, anche se è necessario tenere in considerazione che le alterazioni fisiopatologiche tipiche del donatore possono determinare specifiche esigenze terapeutiche. In generale, la strumentazione ed i farmaci routinariamente a disposizione per l'anestesia generale sono adeguati anche per la gestione del donatore.

Tuttavia, per i donatori che necessitano di elevati livelli di PEEP o presentano elevati livelli di pressione delle vie aeree potrebbe rendersi necessario un ventilatore a ciclo volumetrico. La sala operatoria deve essere mantenuta a temperatura adeguata per prevenire l'ipotermia. È necessario avere a disposizione notevoli quantità di cristalloidi, quantità adeguate di colloidi [per es. albumina 5%, plasma o hetastarch (amido idrossietilico preparato dall'amilopectina)] e cinque unità di emazie concentrate. L'elettrocardiogramma deve essere monitorato utilizzando preferibilmente la derivazione precordiale V5, al fine di individuare aritmie o segni di ischemia miocardica, soprattutto nei donatori di cuore. Viene eseguito un monitoraggio cruento della pressione arteriosa utilizzando l'arteria radiale o brachiale.

Il cateterismo dell'arteria femorale viene evitato in considerazione del *cross-clamp* aortico.

È essenziale provvedere al monitoraggio della pressione venosa centrale (101), mentre un catetere di Swan-Ganz può risultare utile nel caso di donatori instabi-



FIGURA 3: Prolevo en bloc di fegato e intestino tenue da un donatore pediatrico
 Figure 3: En-bloc harvesting of liver and small bowel from a pediatric donor.

(From Marino IR, Doyle HR, Kang YG, Kormos RT, Stariz TE, Multiple organ procurement. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (Eds): Textbook of Critical Care, 3rd Edition Section XIV (Transplantation), Chapter 178, WB Saunders Company, Philadelphia, 1995: 1610-1625. Used by permission)

li. L'ecocardiografia transesofagea bidimensionale può essere utilizzata per valutare il precarico e la contrattilità cardiaca nei donatori instabili di cuore. Il volume urinario e la temperatura devono essere anch'esse controllate, ed un'emogasanalisi può essere opportuna per il controllo degli scambi gassosi e dell'equilibrio acido-base. Sono infine necessari gli altri esami di laboratorio routinariamente eseguiti nel corso di interventi di

chirurgia maggiore.

La somministrazione di anestetici generali è necessaria per controllare la reazione simpatica che si verifica durante l'intervento chirurgico (102).

Questo cosiddetto *mass reflex* è causato dalla vasocostrizione neurogenica e dalla stimolazione della porzione midollare della ghiandola surrenale da parte dell'arco riflesso spinale e si manifesta con tachicardia, ipotensione, sudorazione e

and the role of the anesthesiologist is very important, especially if we compare the multiple organ procurement that is now usually performed with those carried out in the past, when the kidneys were often the only organs removed. A complete review of the anesthetic aspects of organ donation was recently published (100), and we will restrict ourselves to its salient points. For the preoperative evaluation of the donor the anesthesiologist should review the medical and surgical histories, including the cause of brain death, condition and supportive measures of vital organs, drug allergies, and medications. Cardiopulmonary function is assessed by means of the hemodynamic profile, requirement of inotropic support, efficiency of gas exchange, degree of ventilatory support, chest X-ray, electrocardiogram, arterial blood gas tensions and acid-base state. Renal function is evaluated by urine output, blood urea nitrogen, and serum levels of creatinine and electrolytes. Hepatic function is evaluated by AST, ALT, and bilirubin, and pancreatic function by blood glucose level and serum amylase. Hemoglobin concentration and the blood type of the donor are identified to prepare blood products. In addition, the validity of brain death certification, consent from family members, and permission from the coroner are verified. The transition from the ICU to the operating room (OR) is a crucial period and the donor is continuously monitored, ventilated, and treated. Intraoperative care of the donor is essentially similar to that of other critically ill patients undergoing major surgery, although management of pathophysiologic changes unique to the donor should be clearly understood. In general, equipment and medications routinely available for general anesthesia are satisfactory for the management of donors. However, a volume ventilator may be needed for donors requiring high levels of PEEP or airway pressure. The operating room should be kept warm, and a warming blanket and blood warmer are necessary to prevent hypothermia. A large volume of crystalloids, some colloid solutions (e.g., 5% albumin, plasma protein fraction, or hetastarch), and five units of packed red blood cells should be prepared. The electrocardiogram is monitored, preferably using lead V5, to detect arrhythmias or myocardial ischemia, particularly in heart donors. Blood pressure is monitored by an indwelling catheter in the radial artery or brachial artery. The femoral artery cannulation is avoided because the aorta will be cross-clamped. Central venous pressure monitoring is essential (101), and a pulmonary arterial catheter is useful in unstable donors. Two-dimensional transesophageal echocardiography may be used to assess preload and cardiac contractility in unstable heart donors. Urine output and body temperature are monitored, and all or some of the following laboratory tests may be needed: hemoglobin and hematocrit, arterial blood gas tensions and acid-base state, serum electrolytes, ionized calcium, lactate, and blood glucose level. General anesthetics are required to blunt the sympathetic response that occurs during surgery (102). This so-called "mass reflex" is caused by neurogenic vaso-

constriction and stimulation of the adrenal medulla by the spinal reflex arc, and manifests as tachycardia hypertension, perspiration, and involuntary movements. These movements, also known as "Lazarus sign" (that includes arm and hand movements towards the body), can be very disturbing to those involved in the organ recovery, and muscle relaxants should be administered ahead of time. Once cardioplegia is induced, no further supportive care is necessary. After cross-clamping of the aorta (the time is recorded by the procurement coordinator - see Table III) mechanical ventilation and monitoring are discontinued, and all cannulas are removed. The organs are swiftly removed in the following sequence: heart, lungs, liver, pancreas, intestine, and kidneys. No supportive care is needed for procurement of corneas or bones because these tissues tolerate a prolonged ischemia without significant injury.

Donor operation

Before starting a multiorgan procurement it is mandatory that the different surgical teams discuss the techniques and sequence they want to adopt. A detailed discussion of the surgical procedure is critical because, after aortic cross-clamping, time is of the essence. Everything should proceed as smoothly and expeditiously as possible, to minimize organ damage. The basic principle of any donor operation is the core cooling of the organs to be removed. Cooling of a solid organ at the time of donor circulatory arrest was described for experimental liver transplantation 35 years ago (103). It was then promptly applied to kidney preservation in clinical transplantation (104), and it still represents the single most important aspect of any organ preservation technique. The first solution used was chilled Ringer's lactate, replaced in the late 1960's by the so-called Collins solution, characterized by an electrolyte composition close to the intracellular one (105). This solution was successfully used for about 20 years, until the introduction of the University of Wisconsin solution (106, 107), which extended the duration of organ viability. The easiest way to achieve almost immediate internal core cooling of the donor organs is by *in situ* infusion of the preservation solution, chilled to 4°C, at the time of the circulatory arrest. The remaining technical aspects of organ retrieval are secondary to this critical maneuver. The surgical procedure for multiple cadaveric organ procurement has undergone a progressive evolution. In 1984, when procurement of extrarenal organs was becoming more common, a technique was published by the Pittsburgh group (108), that required a meticulous *in vivo* dissection of the donor organs, and extensive manipulation of the abdominal viscera. A subsequent refinement of this technique was introduced in 1986 (109). This improved technique is the method in use today at the Pittsburgh Transplantation Institute, and it is basically characterized by a "no-touch en-bloc removal" of the core cooled solid organs. A complete midline incision is performed from the suprasternal notch to the pubis. As soon as the thoracic and abdominal organs are visu-

movimenti involontari. Questi movimenti, noti anche come segno di Lazzaro (che comprendono movimenti delle braccia e delle mani verso il corpo) possono essere di ostacolo alla procedura chirurgica, rendendo necessaria la somministrazione preventiva di farmaci curarizzanti. Una volta indotta la cardioplegia, non sono più necessari ulteriori interventi di supporto anestesilogico. Dopo il cross-clamp aortico (l'orario viene registrato dal coordinatore - si veda la Tab. III) vengono interrotti la ventilazione meccanica ed il monitoraggio. Gli organi vengono rapidamente asportati nel seguente ordine: cuore, polmoni, fegato, pancreas, intestino e reni. Nessun supporto è necessario per il prelievo delle cornee o dei bronchi, in considerazione del fatto che tali tessuti tollerano un'ischemia prolungata senza lesioni significative.

Intervento chirurgico sul donatore

Prima di iniziare l'intervento di prelievo multiorgano, è indispensabile che i teams coinvolti discutano i dettagli della tecnica, soprattutto per quanto riguarda la successione dei tempi operatori che intendono seguire.

Una discussione dettagliata della procedura chirurgica è di importanza critica poiché, dopo il cross-clamp dell'aorta, l'elemento tempo diventa essenziale. L'intero intervento dovrebbe procedere nella maniera più coordinata e spedita possibile, al fine di minimizzare il rischio di danni a carico degli organi da prelevare. Il principio fondamentale di ogni procedura di prelievo è costituito dal core-cooling degli organi. Il raffreddamento di un organo solido al momento dell'arresto circolatorio del donatore venne descritto, per il trapianto sperimentale di fegato, 35 anni fa (103). È stato in seguito rapidamente applicato nella pratica clinica per la conservazione dei reni (104) e rappresenta ancora l'elemento più importante di tutte le tecniche di preservazione degli organi. Il core-cooling è stato inizialmente ottenuto mediante l'utilizzo del Ringer lattato freddo, sostituito negli anni '60 dalla cosiddetta soluzione di Collins, caratterizzata da una composizione elettrolitica vicina a quella intracellulare (105). Quest'ultima soluzione è stata applicata con successo per 20 anni, fino all'introduzione della soluzione della University of Wisconsin (106, 107), che ha consentito un significativo allungamento dei tempi di preservazione degli organi. Il modo più efficace per ottenere il core-cooling quasi immediato è quello di effettuare una infusione *in situ* della soluzione di preservazione, raffreddata a 4°C, al momento dell'arresto circolatorio del donatore.

Tutti gli altri aspetti tecnici del prelievo degli organi sono secondari, rispetto a questa manovra di importanza critica. Le procedure chirurgiche per il prelievo multiorgano sono andate incontro ad una progressiva evoluzione.

Nel 1984, quando il prelievo di organi diversi dal rene si andava diffondendo, il gruppo di Pittsburgh ha descritto una tecnica (108) che richiedeva la meticolosa dissezione *in vivo* degli organi del donatore ed un'ampia manipolazione dei visceri addominali. Un perfezionamento di questa tecnica è stato successivamente introdotto nel 1986 (109).

Quest'ultima tecnica, attualmente in uso presso il Pittsburgh Transplantation Institute, è caratterizzata fondamentalmente da una asportazione in blocco senza dissezione preliminare (*no-touch en-bloc removal*) degli organi dopo il loro core-cooling. Si procede ad una incisione mediana giugulo-pubica.

Non appena gli organi del torace e quelli addominali vengono visualizzati, il coordinatore raccoglie le prime informazioni sul loro aspetto, riferendole all'OPO locale, in modo che possano essere comunicate ai centri dei riceventi. L'aorta viene quindi esposta e circondata nella sua porzione immediatamente sopra- o sotto-diaframmatica. La vena mesenterica inferiore viene isolata ed incannulata per l'infusione della soluzione fredda nel sistema portale. L'aorta viene quindi preparata per 2 cm in corrispondenza dell'origine dell'arteria mesenterica inferiore, che viene legata e sezionata. L'aorta viene isolata a questo livello e preparata per l'incannulazione.

La via biliare principale viene legata distalmente e sezionata in prossimità del margine superiore del duodeno, mentre la colecisti viene aperta e lavata al fine di rimuovere completamente la bile per prevenire l'autolisi della mucosa della via biliare. L'anatomia arteriosa del fegato viene esaminata con cura per individuare eventuali anomalie. La individuazione di eventuali anomalie è estremamente importante per prevenire lesioni di strutture vascolari al momento dell'asportazione degli organi. A questo punto la dissezione iniziale è stata completata e l'equipe toracica procede alla preparazione degli organi del torace per la successiva asportazione. Il cavo pleurico viene ampiamente aperto bilateralmente dopo la preliminare dissezione mediastinica. Intorno alla vena cava inferiore e superiore e all'aorta viene eseguita una modesta dissezione iniziale, sufficiente a porre le suture per il successivo incannulamento dell'aorta (prevista per la cardioplegia) e/o del tronco dell'arteria polmonare, se si procede anche al prelievo dei polmoni. Va notato che il cuore del donatore fino a questo

momento ha continuato a battere spontaneamente, mantenendo la perfusione di tutti gli organi.

Non appena l'équipe toracica ha completato la dissezione, vengono somministrate per via intravenosa 300-500 unità/kg di eparina e l'aorta viene incannulata dopo averla legata distalmente all'arteria mesenterica inferiore.

L'équipe toracica procede quindi al clampaggio della vena cava superiore, mentre l'aorta viene simultaneamente clampata in prossimità dell'arteria anonima e in corrispondenza della sua porzione immediatamente sopra- o sotto-diaframmatica.

L'avvio della perfusione fredda è seguito dall'esecuzione di un'ampia venotomia della vena cava inferiore, mentre il cuore viene perfuso separatamente con soluzione cardioplegica fredda. Il cuore è il primo organo ad essere asportato. Se vengono prelevati contemporaneamente anche i polmoni, la perfusione fredda viene eseguita attraverso l'arteria polmonare, consentendo la fuoriuscita della soluzione con un'incisione dell'auricola sinistra.

Viene quindi effettuata la dissezione mediastinica, asportando *en-bloc* i polmoni ed il cuore se è programmato un trapianto cuore-polmoni.

La situazione più comune è quella in cui il cuore viene prelevato da un team ed i polmoni vengono utilizzati separatamente per trapianto singolo.

In questo caso, dopo il completamento della cardioplegia e della perfusione dei polmoni, il cuore viene dissezionato dai due teams, facendo attenzione che sia il cuore che i polmoni mantengano una lunghezza adeguata di arteria polmonare e di cuff atriale sinistra per poter procedere al successivo trapianto.

Dopo l'asportazione del cuore, il team polmonare procede alla rimozione dei polmoni.

Durante questa fase, gli organi addominali non vengono manipolati, mentre la perfusione fredda continua ed il sangue viene eliminato dagli organi.

Dopo l'asportazione degli organi del torace, l'équipe addominale procede alla dissezione finale e all'asportazione del fegato, del pancreas, dell'intestino e dei reni. Gli aspetti tecnici di questa fase sono già stati descritti in dettaglio sia dal nostro gruppo (67,108-111) che da altri autori (112-114).

Dopo l'asportazione degli organi, si dovrebbe sempre procedere al prelievo di lunghi segmenti delle arterie e delle vene iliache, della vena cava inferiore e dell'aorta (115) (e delle arterie carotidi nei bambini), che vanno successivamente conservati in ipotermia.

La disponibilità dei grafts vascolari consente di affrontare tutti gli eventuali problemi di ricostruzione vascolare che po-

trebbero verificarsi durante gli interventi nei riceventi (115-119).

Con lo sviluppo del programma di trapianto intestinale e multiviscerale al *Pittsburgh Transplantation Institute*, è stata messa a punto una tecnica per il prelievo dell'intero blocco viscerale addominale (Fig. 3) (67). La conservazione dell'anatomia è di importanza fondamentale durante i prelievi intestinali e multiviscerali, poiché i riceventi possono richiedere diversi tipi di trapianti intestinali (intestino isolato, fegato e intestino, multiviscerale etc.) a seconda delle diverse patologie ed esigenze (120).

Queste tecniche di prelievo non interferiscono con quelle relative ad altri organi. Nel corso dei nostri primi 35 interventi su donatori di intestino, abbiamo prelevato simultaneamente 62 reni, 35 fegati, 18 cuori e 3 polmoni (67).

Alla fine della procedura di prelievo, il coordinatore completa la scheda riprodotta nella **Tab. III**.

Questa scheda contiene dati di importanza critica per gli interventi sul ricevente e per il successivo follow-up dei pazienti trapiantati, che costituisce il risultato finale di una procedura di prelievo realizzata con successo.

**Ignazio R. Marino, Howard R. Doyle,
Luca A. Aldrighetti,
Cataldo Doria, Carlo Scotti Foglieni,
Thomas E. Starzl**

*Pittsburgh Transplantation Institute,
University of Pittsburgh Medical Center
and the Veterans Administration
Medical Center, Pittsburgh - PA - USA*

lized, the procurement coordinator collects the first information on the appearance of the donor organs, and relays it to the local OPO so that they can be made available to the recipient teams. The aorta is then exposed and encircled either immediately above or below the diaphragm. The inferior mesenteric vein is encircled and cannulated for infusion of the cold portal perfusate. The aorta is then dissected for 2 cm at the level of the origin of the inferior mesenteric artery, which is tied and divided. The aorta is encircled at this level and prepared for cannulation. The common bile duct is tied distally, and transected close to the upper margin of the duodenum, and the gallbladder is incised and washed free of bile to prevent autolysis of the mucosa of the biliary tract. The arterial anatomy of the liver should be carefully examined for possible anomalies. Prior knowledge of any anomaly will be extremely helpful in preventing mistakes during organ removal.

At this point the basic initial dissection is completed, and the thoracic team prepare the chest organs for removal. The pleural spaces are opened widely after initial mediastinal dissection. Very little initial dissection is done around the inferior and superior vena cava and aorta other than to place sutures for

the expected cannulation of the aorta for cardioplegia and/or the main pulmonary artery if the lungs are being harvested as well. The lungs are quickly examined through the pleural spaces and very little dissection is required thereafter. It should be noted that the donor's heart so far has continued beating spontaneously and maintained circulation of all organs. As soon as the thoracic team completes their dissection, 300-500 units/kg of heparin are given IV, and the aorta is cannulated after ligating it distal to the inferior mesenteric artery.

The thoracic team then occludes the superior vena cava, and the aorta is simultaneously clamped proximal to the innominate artery and just above or below the diaphragm. The cold infusion is started, the inferior vena cava is vented, and the heart is separately perfused with cold cardioplegic solution. The heart is removed first. If the lungs are being harvested simultaneously, cold flush is started through the pulmonary artery venting the solution through the left atrial appendage. Mediastinal dissection is then carried out removing the lungs and heart en bloc if the block is to be used for a heart-lung transplant. The more common situation is one where the heart is harvested by one group and lungs are to be used for separate transplants. In this situation, once the cardioplegia and lung perfusion has been completed, the heart is carefully dissected by the two teams ensuring that enough pulmonary artery and left atrial cuff remain on both the heart and the lungs making them both available for transplantation. Once the heart has been removed, the lung team can then proceed with extraction of the lungs. During this phase the abdominal organs are untouched, while they are exsanguinated and the cold perfusion is continued. Following the removal of the thoracic organs, the abdominal team proceeds with the final dissection and removal of the liver, pancreas, intestine, and kidneys. The technical steps have been outlined elsewhere by us (67,108-111) and others (112-114). After the organ recovery long segments of the iliac arteries and veins, inferior vena cava and aorta (115), (and carotid arteries in children) should always be removed and stored under hypothermic conditions. This ensures the ability to deal with all possible vascular problems that might be encountered during the recipient operations (115-119). With the development of the intestinal and multivisceral transplant program at the University of Pittsburgh, a technique was developed for the removal of essentially the entire abdominal visceral bloc (Fig. 3) (67). Anatomical considerations are fundamental during intestinal and multivisceral procurement, because recipients require different types of intestinal transplantation (isolated small bowel, liver and small bowel, true multivisceral, etc.) based on different pathology and needs (120). These procurement techniques do not interfere with that of other organs. In our first 35 intestinal donor operations there were 62 kidneys, 35 livers, 18 hearts and 3 lungs procured simultaneously (67). At the end of the operation the procurement coordinator completes the form shown in Table III. These data are of critical importance for the recipient operations, and subsequent follow-up of the transplanted patients, which are the endpoint of a successful multiple organ procurement.

1. Data from United Network for Organ Sharing Research Department. UNOS Update 8:20-27, 1992.

2. Evans RW, Orians CE, Ascher NL. The potential supply of organ donors. *JAMA* 267:239-246, 1992.

3. Garrison RN, Bentley FR, Raque GH, Polk HC Jr, Sladec LC, Evanisko MJ, Lucas BA. There is an answer to the shortage of organ donors. *Surg Gynecol Obstet* 173(5):391-396, 1991.

4. Data from United Network for Organ Sharing - Research Department. UNOS Update 11(1):42-43, 1995.

5. Evans RW. Organ procurement expenditures and the role of financial incentives. *JAMA* 269:3113-3118, 1993.

6. Orians CE, Evans RW, Ascher NL. Estimates of organ-specific donor availability for the United States. *Transplant Proc* 25(1):1541-1542, 1993.

7. Campbell JR, Layne JA. The donor dilemma: the lifelink foundation approach. *UNOS Update* 9(6):16, 1993.

8. Donation and Transplantation. Medical School Curriculum, UNOS, Richmond, VA, 1992.

9. Starzl TE, Shapiro R, Teperman L. The point system for organ distribution. *Transplant Proc* 21(Suppl 3):3432-3436, 1989.

10. Eghtesad B, Bronsiver O, Irish W, Casavilla A, Abu-Elmagd K, Van Thiel D, Tzakis A, Fung JJ, Starzl TE. Disease gravity and urgency of need as guidelines for liver allocation. *Hepatology* 20(1 Pt 2):565-625, 1994.

11. Gallati PM. Bioartificial organs. *J Artif Org* 16(1):55-60, 1992.

12. Caplan A. Must be my brother's keeper? Ethical issues in the use of living donors as sources of liver and other solid organs. *Transplant Proc* 25(2) 1997-2000, 1993.

13. Kirchner SA. Living related lung transplantation. A new observation in single lung transplantation. *AORN Journal* 54(4):712-714, 1991.

14. Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species. Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG (eds). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1991.

15. Starzl TE, Fung JJ, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Marino IR, Doyle H, Zeevi A, Warty V, Michaels M, Kusne S, Rudert WA, Trucco M. Baboon to human liver transplantation. *Lancet* 341:65-71, 1993.

16. Starzl TE, Tzakis A, Fung JJ, Todo S, Marino IR, Demetris AJ. Human liver xenotransplantation. *Xeno: A Review of Xenotransplantation and Related Topics* 1(1):4-24, 1993.

17. Marino IR, Tzakis AG, Fung JJ, Todo S, Doyle HR, Manez R, Starzl TE. Liver Xenotransplantation. In: *Surgical Technology International*, Braverman MH, Rowe RH (Eds), page 139-144. Thomas F. Laszlo Publisher, San Francisco, California, 1993.

18. Anaise D, Rapaport FF. Use of non-heart-beating cadaver donors in clinical organ transplantation: logistics, ethics and legal considerations. *Transplant Proc* 25(2):2153-2155, 1993.

19. Marino IR, Doyle HR, Kang YG, Komas RH, Starzl TE. Multiple organ procurement. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (Eds). *Textbook of Critical Care*, 3rd Edition, Section XIV (Transplantation), Chapter 178. WB Saunders Company, Philadelphia, 1995:1610-1625.

20. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 205:337-340, 1968.

21. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants of the Ad Hoc Committee for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA* 242:2184-2186, 1981.

22. Childress JF. Attitudes of major western religious traditions towards uses of the human body and its parts. In: D. A. Kaufman and P. J. Paris (eds). *Justice and the Body: Essays in Honor of*

Walter Harrelson, Atlanta, Scholar Press, 1989.

23. Dickson R, Ishitani M, Caldwell S et al. Hepatitis B core antibody positive liver donors are at high risk for transmitting hepatitis B infection to liver recipients. 21st Annual Scientific Meeting of the American Society of Transplant Surgeons, Abstract Book, p. 43, Chicago, May 17-19, 1995.

24. Pereira BJG, Levey AS, Kirkman RL. Hepatitis C-positive individuals are not suitable for organ donation. *Transplantation & Immunology Letter*, 9(1):3-17, 1993.

25. Pruijm J, Klompaker IDSJ, Haagsma EB, Bijleveld CMA, Slooff MJH. Selection criteria for liver donation a review. *Transplant Int* 6:226-235, 1993.

26. Roth D. Hepatitis C-positive individuals are suitable for organ donation. *Transplantation & Immunology Letter*, 9(1):2-6, 1993.

27. Fox AS, Tolpin MD, Baker AL, Broelsch CE, Whittington PF, Jackson T, Thistlethwaite JR, Stuart FP. Seropositivity in liver transplant recipients as a predictor of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 157:383-385, 1988.

28. Haagsma EB, Klompaker IJ, Grand J. Herpes virus infection after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 19: 4054-4056, 1987.

29. Rakela J, Wiesner RH, Taswell HF, Hermans PE, Smith TF, Perkins JD, Krom RAF. Incidence of cytomegalovirus infection and its relationship to donor-recipient serologic status in liver transplantation. *Transplant Proc* 19:2399-2402, 1987.

30. Yanaga K, Kakizoe S, Ikeda T, Podesta LG, Demetris AG, Starzl TE. Procurement of liver allografts from non-heart beating donors. *Transplant Proc* 22:275-278, 1990.

31. Yanaga K, Tzakis AG, Starzl TE. Personal experience with procurement of 131 liver allografts. *Transplant Int* 2:137-142, 1989.

32. Morgan ZR, Feldman M. The liver, biliary tract and pancreas in the aged. An anatomic laboratory evaluation. *J Am Geriatr Soc* 5(1):59-65, 1957.

33. Popper H. Aging and the liver. In Popper H, Levy GL (eds). *Progress in liver diseases*, vol VIII. Grune & Stratton, New York, 1985: pp 659-683.

34. Starzl TE. The liver donor. And: Appendix of case material and bibliography. In Starzl TE (Ed) (with assistance CW Putnam). *Experiences in hepatic transplantation*. Philadelphia: WB Saunders Company, page 16-21 & 528-545, 1969.

35. Teperman L, Podesta L, Miele L, Starzl TE. The successful use of older donors for liver transplantation. *JAMA* 262:2837-1989.

36. Wall WJ, Mimeault BR, Grant DR, Bloch M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 49(2):377-381, 1990.

37. Wall W, Grant D, Roy A, Asrar S, Bloch M. Elderly liver donor. *Lancet* 341:1121, 1993.

38. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA et al. The use of marginal donors for liver transplantation: A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 53(2):383-386, 1992.

39. Post J, Miller CM, Schwartz ME, Kadian M. Is it safe to liberalize donor criteria to include those over age 60 and those weighing over 90 kg? *Transplantation Proc* 25(1):1670, 1993.

40. Adams W, Astarcioglu D, Zedoy D, Clark Age greater than 50 years: not a contraindication for liver donation. *Transplantation Proc* 25(5):2602-2603, 1993.

41. Grand J, Gonzalez P, Montarolo G et al. Does donor age exclude liver grafting? *Transplantation Proc* 25(6):3151-3153, 1993.

42. Greig PD, Foster J, Superina RA et al. Donor specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 22(4):2072-2073, 1990.

43. Alexander W, Vaughn WK. The use of marginal donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation* 51(1):135-141, 1991.

44. Buckle E, Sanchez-Rudazol L, Stear J,

Sterioff S, Wiesner R, Krom RAF. Impaired initial function in liver grafts from donors > 50 years of age. *Transplant Proc* 25(1):1558-1559, 1993.

45. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 55(4):807-813, 1993.

46. Neugarfen J, Silbiger SR. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 58(12):1145-1152, 1994.

47. Kahn D, Makowka L, Gavalier J, Starzl TE, Van Thiel DH. The outcome after clinical liver transplantation is influenced by the gender of the donor [Abstract]. *Hepatology* 8(5):1225, 1988.

48. Kahn D, Gavalier J, Makowka L, Van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 38(8):1485-1488, 1988.

49. Pillay P, Van Thiel DH, Gavalier JS, Starzl TE. Donor gender does not affect liver transplantation outcome in children. *Dig Dis Sci* 35(6):686-689, 1990.

50. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN et al. Donor selection for orthotopic liver transplantation: lack of an effect of gender or cytomegalovirus (CMV) status. *Transplant Proc* 22(2):410-413, 1990.

51. Marino IR, Doyle HR, Aldridge L et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 22(6):000-000, 1995 (in press).

52. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Frozen section of liver biopsy for the evaluation of liver allografts. *Transplant Proc* 22:416-417, 1990.

53. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: Considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology* 11:932-941, 1990.

54. Adam R, Azaroglou D, Astarcioglu D, Bao YM, Bonhomme L, Fred G, Bismuth H. Reliability of the MEGX test in the selection of liver grafts. *Transplant Proc* 23:2470-2471, 1991.

55. Bowers JL, Teramoto K, Clouse ME. ³¹P NMR assessment of orthotopic liver transplant viability: the effect of warm ischemia (abstract). 10th Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, San Francisco, 663, 1991.

56. Kanetsuna Y, Fujita S, Tajimbara T, Fuchinawa S, Terakawa S, Ota K. Usefulness of ³¹P MRS as a method of evaluating the viability of preserved and transplanted rat liver. *Transplant Proc* 24:5379-5381, 1992.

57. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, Lamesch B, Gubernatis G, Bunzendahl H, Pichlmayr R, Herrmann H. Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function. *Lancet* 340:642-643, 1992.

58. Ozaki N, Gubernatis G, Ringe B, Oellerich M, Washida M, Yamaoka Y, Ozawa K, Pichlmayr R. Arterial blood ketone body ratio as an indicator for viability of donor livers. *Transplant Proc* 23:2487-2489, 1991.

59. Reding R, Feytaert A, Wallemacq P, Lamballe E, Ohe JB. Liver graft assessment in organ donors by the lidocaine monoethylglycinylidide test is unreliable. *Br J Surg* 79 (Suppl 1):S42, 1992.

60. Schroeder J, Gremse DA, Mansour MB, Theuring AW, Branson ME, Ryckman FC, Suchy FJ, Hunt Alexander JW, Hesse A, Harris MK, Balsharan VR. Lidocaine metabolism as an index of liver function in hepatic transplant donors and recipients. *Transplant Proc* 21:2298-2301, 1989.

61. Yamada K, Takay G, Gubernatis G, Nakagami I, Okamoto R, Yamamoto Y, Shikawa Y, Ringe B, Bunzendahl H, Oellerich M, Kobayashi K, Ozawa K, Pichlmayr R. Evaluation of the liver graft before procurement: Significance of arterial ketone body ratio in brain dead patients. *Transplant Proc* 23:61, 1990.

62. Burdelski M, Oellerich M, Raudels J, Jomisch

- P. Rinke B, Rauh H, Schenke M, Westphal C, Warm M, Barfield SS, Schütz H, Wilkind C, Hoyer PJ, Pächlmayer K: A novel approach to assessment of liver function in donors. *Transplant Proc* 20(1)(Suppl 1):591-593, 1988.
63. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, Yokoi H, Iiguchi J, Esquivel CO, Sarobe M, Iwatsuki S, Starzl TE: Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 19:2378-2382, 1987.
64. Stock PG, Najarian JS, Ascher NL: Liver transplantation. In: Gallagher TJ and Shoemaker WC (eds): *Critical Care State of the Art*. Fullerton, California: The Society of Critical Care Medicine, 1988, pp 21-24.
65. Hesse UJ, Najarian JS, Sutherland DER: Amylase activity and pancreas transplants. *Lancet* 2:(8457):726-728, 1985.
66. Darby JM, Stein K, Grenvik A, Stuart SA: Approach to management of the heart beating brain dead organ donor. *JAMA* 261:2222-2228, 1989.
67. Furukawa H, Casavilla A, Kadry Z, Nour B, Reyes J, Abu-Elmagd K, Tzakis A, Todo S, Starzl TE: Basic considerations for the procurement of intestinal grafts. Proceedings of the IIIrd International Symposium on Small Bowel Transplantation, Paris, November 3-6, 1993.
68. Griep RB, Stinson EB, Clark DA, Dong E, Shumway NE: The cardiac donor. *Surg Gynecol Obstet* 133:792-798, 1971.
69. Novitzky D, Cooper DKC, Reichart B: Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain dead potential organ donors. *Transplantation* 43:852-854, 1987.
70. Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, Icenogle TB, Carrier M, Ott RA, Copeland JA, McAleer-Rhemman MJ, Nicholson SM: Selection of patients for cardiac transplantation. *Circulation* 75:2-9, 1987.
71. Renlund DG, Bristow MR, Lee HR, O'Connell JB: Medical aspects of cardiac transplantation. *J Cardiothorac Anesth* 2:500-512, 1988.
72. Stoddard MF and Logaker RA: The role of transesophageal echocardiography in cardiac donor screening. *Am Heart J* 125(6):1676-81, 1993.
73. Lammermeier DE, Sweeney MS, Haupt HE, Radovancevic B, Duncan JM, Frazier OH: Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 50:222-225, 1990.
74. Luciani GB, Livi U, Faggian G, Mazzucco A: Clinical results of heart transplantation in recipients over 55. *J Heart Lung Transplant* 11(6):1177-1183, 1992.
75. Pflugfelder PW, Singh NR, McKenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ: Extending cardiac allograft ischemic time and donor age: effect on survival and long-term cardiac function. *J Cardiovasc Surg* 32(1):46-49, 1991.
76. Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ, Pflugfelder PW, Powell AM, Thomson D, McKenzie FN: Successful use of the "unacceptable" heart donor. *J Heart Lung Transplant* 10(1 Pt 1):28-32, 1991.
77. Sweeney MS, Lammermeier DE, Frazier OH, Burnett CM, Haupt CM, Duncan JM: Extension of donor criteria in cardiac transplantation: surgical risk versus supply-side economics. *Ann Thorac Surg* 50(1):7-10, 1990.
78. Harjula A, Starnes VA, Oyer PE, Jamieson SW, Shumway NE: Proper donor selection for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:874-880, 1987.
79. Tarazi RY, Bonser RS, Jamieson SW: Heart-lung transplantation. In: Gallagher TJ (ed): *Critical Care State of the Art*. Fullerton California: Society of Critical Care Medicine, 1988, pp 55-72.
80. Todd RJ: Pulmonary transplantation. In: Gallagher TJ (ed): *Critical Care State of the Art*. Fullerton California: Society of Critical Care Medicine, 1988, pp 41-53.
81. Deterbeck FC, Mill MR, Williams W, Egan TM: Organ donation and the management of the multiple organ donor. *Contemp Surg* 42:281-285, 1992.
82. Soffer BE, Gelb AV: The multiple organ donor: identification and management. *Ann Intern Med* 110:814-823, 1989.
83. Novitzky D, Wycomb WN, Cooper DKC, Rose AG, Fraser RC, Barnard CN: Electrocardiographic, hemodynamic, and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chimpanzee baboon. *Heart Transplant* 4:63-69, 1984.
84. Parnellather SH, Bullock RE: Triiodothyronine treatment in brain-dead multiorgan donors: A controlled study. *Transplantation* 55(6):1443, 1993.
85. Macovick JA, McDougall IR, Boyer MF, Brown M, Tazelaar H, Simson EB: Significance of thyroid dysfunction in human cardiac allograft procurement. *Transplantation* 43:824-826, 1987.
86. Gifford RRM, Weaver AS, Burg JE, Romano PJ, Demers LM, Pennock JL: Thyroid hormone levels in heart and kidney cadaver donors. *J Heart Transplant* 5:249-253, 1986.
87. Wahlers T, Feguth HJ, Jurmann M, Gremer J, Coppola R, Schaters HJ, Beer C, Haverich A, Borst HG: Does hormone depletion of organ donors impair myocardial function after cardiac transplantation? *Transplant Proc* 20(Suppl 1):792-794, 1988.
88. Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL: Organ donor management and organ outcome: a six-year review from a level I trauma center. *J Trauma* 30:728-732, 1990.
89. Bodenham A, Park GR: Care of the multiple organ donor. *Intensive Care Med* 15:340-348, 1989.
90. Novitzky D, Cooper DKC, Morrell D, Isaacs S: Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 45:32-36, 1988.
91. Emery RW, Cork RC, Levinson MM, Riley JE, Copeland J, McAleer MJ, Copeland JG: The cardiac donor: a six-year experience. *Ann Thorac Surg* 41:356-362, 1986.
92. Lucas BA, Vaughn WK, Spees EK, Sanfilippo F: Identification of donor factors predisposing to high discard rates of cadaver kidneys and increased graft loss within one year post transplantation. *Transplantation* 43:253-258, 1987.
93. Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Olson LC, Najarian JS: Cadaver kidney transplantation effect of hypotension and donor pretreatment with methylprednisolone and phenoxybenzamine. *Minn Med* 62:159-161, 1979.
94. Whelchel JD, Diethelm AG, Phillips MG, Ryder WR, Schein LG: The effect of high-dose dopamine in cadaver donor management on delayed graft function and graft survival following renal transplantation. *Transplant Proc* 18:523-527, 1986.
95. Busuttill RW, Goldstein U, Danovitch GM, Ament ME, Memsic LD: Liver transplantation today. *Ann Intern Med* 104:377-389, 1986.
96. Wycomb WN, Cooper DKC, Lanza RP, Novitzky D, Isaacs S: The effects of brain death and 24 hours storage by hypothermic perfusion on donor heart function in the pig. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:896-909, 1986.
97. Levinson MM and Copeland JG: The organ donor: physiology, maintenance, and procurement considerations. *Contemp Anesth Pract* 10:31-45, 1987.
98. Schneider A, Toledo-Pereyra LH, Seichner WD, Zeichner WD, Allaben R, Whitten J: Effect of dopamine and pitressin on kidneys procured and harvested for transplantation. *Transplantation* 36(1):110-111, 1983.
99. Miller CM, Teodorescu V, Harrington M, Harrington EB, Schwartz ME, Ambrosino G, Kadian M, Sampson J: Regional procurement and export of hepatic allografts for transplantation. *Mt Sinai J Med* 57:93-96, 1990.
100. Kang YG, Kormos RL, Casavilla A: Organ procurement from donors with brain death. In: Grande CJ (ed): *Trauma Anesthesia and Critical Care*. WB Saunders, Philadelphia, 1993, pp 1013-24.
101. Likszn AK: Brain dead kidney donor: selection, care, and administration. *Br Med J* 1:1316-1319, 1979.
102. Weizel RC, Sotzer N, Still J, Rogers MC: Hemodynamic responses in brain-dead organ donor patients. *Anesth Analg* 64:125-128, 1985.
103. Starzl TE, Kaupp HA, Brock DR, Lazarus RE, Johnson RV: Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 111:733-743, 1960.
104. Starzl TE: *Experience in Renal Transplantation*. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 1964.
105. Collins GM, Bravo Sugarman M, Teresaki PL: Kidney preservation for transportation. *Lancet* 2:1219-1222, 1969.
106. Belzer FO, Southard JH: Principles of solid organ preservation by cold storage. *Transplantation* 45:673-676, 1988.
107. Todo S, Tzakis A, Starzl TE: Letter to the Editor: Preservation of livers with UW or Euro Collin's solution. *Transplantation* 46:925-926, 1988.
108. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bohnson HT: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 158:223-230, 1984.
109. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L: An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 165:343-348, 1987.
110. Starzl TE, Miller CM and Rapaport FT: Organ procurement. In: *Care of the Surgical Patient*. Scientific American Medicine Inc, New York, New York, 1990, pp 1-14.
111. Yanaga K, Podesta L, Broznick B, Stieber AC, Shapiro R, Makowka L: Multiple organ recovery for transplantation. In: Starzl TE, Shapiro R, Simmons RL (eds): *Atlas of Organ Transplantation*. Gower Medical Publishing, New York, New York, 1992, pp 3.2-3.49.
112. Schwartz ME, Podesta L, Morris M, Makowka L, Miller CM: Donor management, techniques and procurement. In: Makowka L (ed): *The Handbook of Transplantation Management*. R.G. Landes Company, Austin, Texas, 1991, pp 44-71.
113. Marsh CL, Perkins JD, Sutherland DE, Corry RJ, Sterioff S: Combined hepatic and pancreaticoduodenal procurement for transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 168:254-258, 1989.
114. Esquivel CO, Nakazato PZ, Concepcion W: Liver transplantation: modern techniques in donor and recipient operations. In: Braverman MH (ed): *Surgical Technology International*. San Francisco, California, 1992, pp 315-321.
115. Starzl TE, Halgrimson CG, Koep LJ, Weil R III, Taylor PD: Vascular homografts from cadaveric organ donors. *Surg Gynecol Obstet* 149:76-77, 1979.
116. Todo S, Makowka L, Tzakis AG, Marsh JW Jr, Karrer FM, Armony M, Miller C, Tallent MB, Esquivel CO, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE: Hepatic artery in liver transplantation. *Transplant Proc* 19:2406-2411, 1987.
117. Tzakis A, Mazzaferro V, Pan C, Gordon RD, Todo S, Makowka L, Starzl TE: Renal artery reconstruction for harvesting injuries in kidney transplantation: With particular reference to the use of vascular allografts. *Transplant Int* 1:80-85, 1988.
118. Tzakis A, Todo S, Starzl TE: The anterior route for arterial graft conduits in liver transplantation. *Transplant Int* (Letter to the Editor), 2:121, 1989.
119. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung J, Marino JR, Casavilla A, Selby R, Starzl TE: The spectrum of portal vein thrombosis. *Ann Surg* 213:199-206, 1991.