

Teodor Bachleda

# Veränderungen nach dem Hirntod und organprotektive Therapie

Changes after Brain Death and Organ Protective Therapy

## Zusammenfassung

Systemische physiologische Veränderungen, die nach einem Hirntod eintreten, führen zu zahlreichen Komplikationen beim Spender und beeinflussen alle für eine Transplantation potenziell geeigneten Organe. Die bedeutendsten Veränderungen finden im kardiovaskulären, respiratorischen und endokrinen System statt. Ohne geeignete Therapie führen sie schnell zu einem Kreislaufversagen und dem biologischen Tod. Das Verständnis dieser komplexen Prozesse ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung des effektiven Spender-Managements. Eine adäquate organprotektive Intensivtherapie des Organspenders ist essenziell für den Transplantationserfolg. Dieser Artikel fasst die pathophysiologischen Veränderungen und einen strukturierten Zugang zur organprotektiven Therapie bei der Betreuung des Spenders zusammen.

**Schlüsselwörter: Hirntod, Organspender, organprotektive Intensivtherapie**

## Abstract

The systemic physiological changes that follow brain death lead to a high incidence of complications in the donor and affect all organs suitable for transplantation. Major changes occur in cardiovascular, pulmonary and endocrine systems, and, if untreated may soon result in cardiovascular collapse and somatic death. Understanding the complex physiologic changes that occur after brain death is crucial to the development of effective donor management strategies. Adequate maintenance of the organ protective intensive therapy in the donors is essential for the success of transplantation. This article reviews the pathophysiological changes and structured approach to the organ protective therapy in donor management.

**Keywords: Brain Death, Organ Donor, Organ Protective Intensive Therapy**

Dr. Teodor Bachleda, DESA  
Universitätsklinik für Anästhesie, allgemeine  
Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Klinische Abteilung für Herz-Thorax-Gefäßchirurgische Anästhesie und Intensivmedizin  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien  
teodor.bachleda@meduniwien.ac.at

## Einleitung

Auch im 21. Jahrhundert, der Ära der modernen Medizin, besteht ein Ungleichgewicht zwischen der Anzahl der potenziellen Organspender, d. h. Patienten nach Bestätigung eines Hirntodes, und der Anzahl der Empfänger einer Organspende. Noch schlechter sieht das Verhältnis zwischen potenziellen und tatsächlichen Organspendern aus. Umso wichtiger ist daher die Aufgabe des Arztes – bzw. eines Intensivmediziners – bei der Behandlung und Betreuung eines potenziellen Organspenders auf einer Intensivstation. Hinzu kommt, dass immer seltener Organe von jungen Patienten, die zum Beispiel Opfer einer traumatischen Hirnschädigung wurden, transplantiert werden. Gleichzeitig steigt der Bedarf nach zu transplantierenden Organen.

Dies führt dazu, dass sowohl immer ältere Patienten, als auch Patienten mit vermehrten Komorbiditäten als potenzielle Organspender in Betracht gezogen werden müssen.<sup>1</sup> Die aus dem sich verändernden Patientengut entstehenden Komplikationen stellen steigende Herausforderungen für die Intensivmedizin dar. Die organprotektive Intensivtherapie und die adäquate Fortführung aller pflegerischen und intensivmedizinischen Maßnahmen sind von entscheidender Bedeutung für die zukünftige Organvitalität.

Weiters ist die psychische Betreuung der Angehörigen in dieser für sie emotional belastenden Phase essentiell, da weiterlaufende medizinische Handlungen den Trauerprozess empfindlich beeinträchtigen können. Auch aus diesem Grund muss von Anfang an betont werden, dass die organprotektive Intensivtherapie eines Spenders erst nach der Bestätigung eines Hirntodes realisiert wird. Die ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen zielen in dieser Phase primär auf die Vermeidung und Minimalisierung der katabolischen und pathophysiologischen Folgen des Hirntodes ab. Weiters müssen zum Hirntod führende Ursachen und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Das gemeinsame Ziel dieser Prozesse ist der Erhalt einer adäquaten Organperfusion und Oxygenierung des Organes bis

zur Explantation. Möglichst vitale Organe sind von entscheidender Bedeutung für das Outcome und die Prognose der Empfänger.

Die Beschreibung des Ablaufes einer *lege artis* durchgeführten Hirntodbestätigung übersteigt den Umfang dieses Artikels und ist auch nicht Ziel des Autors.

## Pathophysiologische Veränderungen beim Organspender

Nach dem Hirntod kommt es in allen Organen zu pathophysiologischen Prozessen und Veränderungen, die durch den Ausfall der zentralen zerebralen Regulationsmechanismen verursacht werden. Dazu gehört die Dysbalance in der Regulation der Hämodynamik, Respiration, Temperatur, Ausschüttung der Hormone, Diurese und des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Diese Komplikationen würden ohne optimale Intensivtherapie zu einem Gesamtversagen des Organismus des Spenders führen.

## Hämodynamische Veränderungen

Der Anstieg des intrakraniellen Druckes nach dem Hirntod führt neben der direkten neuronalen Schädigung auch zu sekundären Hirninfarkten und arteriellen Vasospasmen. Mit der Drucksteigerung verbreitet sich die Ischämie rostro-kaudal weiter. Durch diesen Circulus vitiosus kommt es zur Einklemmphase und zur sympathischen und parasympathischen Aktivierung im Bereich der Pons. Diese Phase zeigt sich klinisch als Cushing Reflex – gemischte Bradykardie und Hypertonie begleitet von einem unregelmäßigen Atemmuster.<sup>2</sup>

Bei weiterer Progression der Ischämie nach kaudal werden auch die vagalen Kreislaufzentren in der distalen Medulla oblongata betroffen. Es kommt zu einer massiven Freisetzung von Katecholaminen, welche den zerebralen Perfusionsdruck aufrechterhalten sollte. Diese Phase wird auch Katecholaminesturm („sympathetic storm, autonomic storm“) genannt.<sup>3</sup> Durch die Stimulation der  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren nimmt der

periphere arterielle Widerstand massiv zu, und es entwickelt sich ein generalisierter Vasospasmus. Klinisch manifestiert sich dieser durch eine schwere Hypertonie und Tachykardie.

Die Katecholaminausschüttung führt zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion, die nicht gleichzeitig von einem erhöhten koronaren Blutfluss begleitet wird. Weiters kommt es durch den erhöhten Katecholaminspiegel zu einem Anstieg des Sauerstoffbedarfs im Myokard. Der Sauerstoffverbrauch und die Herzarbeit erhöhen sich kritisch, was die Entstehung fokaler Nekrosen bis zum Infarkt auch bei jungen Spendern verursachen kann.

Die Durchblutung und Oxygenierung des Gewebes kann trotz der erhöhten Herzarbeit nicht aufrechterhalten werden. Die definitive Einklemmung im Hirnstamm („Coning“) führt zur graduellen sympathischen Deaktivierung des Rückenmarks und zu einer Vasoplegie. Klinisch manifestiert sich diese als progressive Hypotonie mit Kreislaufversagen.<sup>4</sup>

Elektrokardiografische Veränderungen sind ebenfalls häufig. Es treten ST Segment Veränderungen, T-Negativierungen und verschiedene Vorhof und Ventrikel Rhythmusstörungen auf. Diese können multifaktoriell verursacht werden. Nicht nur die erhöhte Sympathikus-Aktivität, sondern auch der Ausfall des Parasympathikus, die Myokardischämie und die Dysbalance der Elektrolyte sind für diese EKG Veränderungen verantwortlich. Weiters hat auch die medikamentöse Therapie Einfluss auf die Erregungsleitung im Herzen. Histologisch finden sich im Tierexperiment kardiomyozytolytische und mikronekrotische Prozesse.

Bei hirntoten Patienten verfallen Organe ohne Unterstützungstherapie oft innerhalb kurzer Zeit. Eine adäquate und gezielte Therapie mit invasivem Kreislaufmonitoring ist deshalb für potenzielle Organspender essentiell. Die Herzen von Spendern können durch hochdosierte positiv inotropische Therapie von einer mittelschweren bis schwereren Myokardschädigung betroffen werden. Bei bis zu 25% der Patienten, die eine solche Therapie benötigen, tritt vor der Organentnahme ein therapiere-

fraktäres Multiorganversagen auf, und sie fallen als tatsächliche Spender aus.

Die Schwere der hämodynamischen Instabilität ist oft direkt proportional zum Grad der Hirnschädigung und der Schädigung des autonomen Nervensystems. Zusätzlich kommt es zu einem Ausfall des Parasympathikus und zu einer systemischen Entzündungsreaktion des Organismus, auch SIRS („Systemic Inflammatory Response Syndrome“) genannt. Diese Phase beginnt bereits wenige Minuten nach dem definitiven Hirntod. Im Vordergrund steht die Dysbalance zwischen pro-inflammatorischen (IL-1, IL-6, TNF, usw.) und anti-inflammatorischen (IL-10) Zytokinen. Zusätzlich kommt es zu einem Verlust aller zentralen sympatho-adrenergen Funktionen. Die hämodynamischen Konsequenzen sind der Abfall des Herzzeitvolumens und des mittleren arteriellen Druckes sowie die periphere Vasoplegie, welche die progredienten Organperfu-sionsstörungen verstärken.

Die pathophysiologischen Veränderungen in der Frühphase des Hirntodes sind aufgrund ihrer kurzen Dauer selten therapiererelevant. Die Auswirkungen der generalisierten Entzündungssymptomatik und der Verlust des Sympathikotonus sind hingegen bestimmend für die Spenderbehandlung.<sup>5</sup>

### **Kardiovaskuläre organprotektive Intensivtherapie**

Bis heute gibt es keine weltweit einheitlichen Leitlinien und Empfehlungen für die organprotektive Therapie und das Management von Organspendern. Weiters gibt es keine Kriterien betreffend der Organakzeptanz und der Steigerung beziehungsweise Erhaltung der Intensivtherapie bis zur Organspende. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) gibt als Koordinationsstelle für Organspenden in Deutschland eigene Empfehlungen zur organprotektiven Intensivtherapie aus. Diese sind über das Internet verfügbar.<sup>6</sup> Die wissenschaftliche Evidenz der intensivmedizinischen Therapieempfehlungen bei potenziellen Organspendern bleibt aber auch hier nur gering

und bezieht sich zu einem großen Teil auf tierexperimentellen Daten.<sup>7</sup>

Wie schon anfangs erwähnt, liegt ein zentrales Ziel der Intensivtherapie bei hirntoten Organ Spendern in der Aufrechterhaltung eines ausreichenden Herzzeitvolumens bis zum Zeitpunkt der Organentnahme. Zur Kreislaufstabilisierung können oft erhebliche Flüssigkeitsmengen erforderlich sein, da es durch den Sympathikusausfall und dem daraus resultierenden Ausfall der zentralen Tonisierung des Gefäßbettes zu einem neurogenen Schock kommt. Eine absolute Hypovolämie, bedingt durch Volumenrestriktion bzw. vorangegangene dehydrierende Maßnahmen zur Hirnödemtherapie, verstärkt die Kreislaufinstabilität. Andere Faktoren, die den Volumenmangel verstärken können, sind ein unbehandelter Diabetes insipidus, eine osmotische Diurese bei Hyperglykämie, eine Aktivierung des Mediatorsystems, Myokardschädigungen, eine Myokardinsuffizienz bedingt durch extreme Katecholaminausschüttung und Verletzungen bei der mechanischen Reanimation sowie ein Kortisolmangel.

Das Management der Therapie basiert ähnlich wie bei septischen Patienten auf zwei essentiellen Komponenten: Volumenersatz mit Flüssigkeiten und Katecholamintherapie.

Sowohl eine absolute wie auch eine relative Hypovolämie kann ohne adäquates hämodynamisches Monitoring nicht effektiv abgeschätzt und therapiert werden. Der beobachtete zentralvenöse Druck ist hier essentiell. Prinzipiell ist jede verfügbare kristalloide und kolloide Volumenersatzlösung zur Therapie geeignet, einzig hochsubstituierte Stärkelösungen sollten vermieden werden. Je wahrscheinlicher jedoch eine Eignung der Lunge für eine Transplantation ist, desto eher sollte kolloidalen Volumenersatzstoffen und Blutprodukten der Vorzug gegeben werden. Im Allgemeinen empfehlen manche Autoren ein Verhältnis von kristalloiden zu kolloidalen Lösungen von 2:1.<sup>8</sup>

Untersuchungen an Empfängern weisen für kolloidale Lösungen einen möglichen negativen

Effekt auf die Transplantatfunktion nach Nierentransplantation aus. Es hat sich erwiesen, dass die älteren HES-Lösungen Nachteile gegenüber neueren Lösungen mit niedrigeren Molekülgrößen haben. Generelle Empfehlungen gibt es aktuell für die Flüssigkeitstherapie beim Organspender nicht. Es erscheint jedoch sinnvoll, zunächst einen Flüssigkeitsersatz mittels kristalloider Infusionslösungen durchzuführen, damit die Nierenfunktion möglichst nicht beeinträchtigt wird.

Optimale hämodynamische Basisparameter beim Volumenersatz sind ein mittlerer arterieller Druck (MAD) von 70-100 mmHg, ein zentralvenöser Druck (ZVD) von 7-10 mmHg und eine periphere arterielle Sauerstoffsättigung ( $S_aO_2$ ) von > 95%.

Bei schlechter Auswurfraction (< 40%) und persistierender hämodynamischer Instabilität sollte zusätzlich zum Monitoring auch ein Katheter in der Arteria pulmonalis („Swan-Ganz Katheter“) verwendet werden. Optimale hämodynamische Zielwerte sind wie folgt: pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP) < 12 mmHg, Herz-Index (CI) 3,0 – 5,0 L/min.m<sup>2</sup>, systemischvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) 2000 ± 500 dyn.s.cm<sup>-5</sup>.m<sup>2</sup>, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $S_{cv}O_2$ ) > 70%, Schlagvolumenindex (SVI) 40 – 60 ml/m<sup>2</sup>, intrathorakaler Blutvolumen-Index (ITBVI) 850 – 1000 ml/m<sup>2</sup> und extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI) 3 – 7 ml/kg.<sup>9</sup>

Zur Optimierung des Sauerstoffangebots sowie zur Erhaltung des systemischen Widerstandes ist neben einem ausreichenden Herz-Zeit-Volumen auch eine ausreichende Anzahl von Erythrozyten erforderlich. Bei unzureichender Oxygenierung sollte der Spender rechtzeitig transfundiert werden. Die Blutprodukte sollten Zytomegalievirus (CMV) negativ gekreuzt sein.

Ein optimaler Hämatokrit für den individuellen Organspender wurde noch nicht ausreichend untersucht. Eine klare Evidenz für einen anzustrebenden Zielhämatokritwert liegt bis dato auch nicht vor. Bei der Entscheidung über die Transfusion von Blutprodukten müssen Alter, Vorerkrankungen

und Krankheitsverlauf berücksichtigt werden. Ein Hämatokrit von 20% oder darüber sollte für hämodynamisch stabile Spender ausreichend sein. Hingegen ist bei Spendern mit instabilem Kreislauf, hochdosierten Katecholaminen oder einer zusätzlichen kardialen Störung der Hämatokritwert auf über 30% zu heben.<sup>10</sup>

Erweist sich die alleinige Volumenzufuhr als Therapie unzureichend, ist die Gabe vasoaktiver Medikamente zum Erreichen suffizienter Perfusionsdrücke indiziert. Dadurch kann die Vasodilatation kompensiert werden, die durch den Sympathikusausfall bedingt ist. Eine kardiovaskuläre Unterstützung sollte immer unter Berücksichtigung der Physiologie angewandt werden. Es wurde nachgewiesen, dass die Vasopressorengabe zum Erhalt der hämodynamischen Stabilität der Spender die Viabilität der transplantierten Organe verbessert und somit direkt die Überlebensrate der Empfänger steigert.<sup>11</sup>

Zur optimalen Steuerung erscheint der Ansatz einer möglichst getrennten Stimulation von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren, analog zur Sepsistherapie, sinnvoll. Dopamin wird bei der Therapie des Organspenders unterschiedlich diskutiert, jedoch von der DSO empfohlen.<sup>12</sup> Eine Anwendung bei septischen Patienten ist obsolet, einige Autoren favorisieren jedoch durchaus den Einsatz bei Organspendern. Ob Adrenalin als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Agonist einen berechtigten Stellenwert besitzt ist weiterhin unklar.<sup>13</sup>

Die Noradrenalingabe sollte auf eine minimale erforderliche Dosis beschränkt werden. Bei vermutter oder manifester Herzinsuffizienz oder bei hämodynamischer Instabilität ist die zusätzliche Gabe von Dobutamin sinnvoll. Dabei muss beachtet werden, dass die vasodilatatorische Wirkung von Dobutamin zu unerwünschter Hypotonie und Tachykardie führen kann. Weiters sollte die Therapie des Spenders mit  $\beta$ -Agonisten vorsichtig indiziert werden, mit Berücksichtigung der Adenosintriphosphat Depletion und der Down-Regulierung von  $\beta$ -Rezeptoren. Hochdosierte  $\beta$ -Agonisten können beim Spender eine schädliche Vasokonstriktion verursachen.

Reine Vasopressoren wie Arginin-Vasopressin sind während der vasoplegischen Schockphase für die Katecholamintherapie durch das seltenere Auftreten der metabolischen Azidose und der pulmonalen Hypertonie eher als Noradrenalin geeignet.<sup>14</sup> Außerdem wurde im Tierexperiment die Verbesserung des Lungenwasserindex nachgewiesen.<sup>15</sup>

Alternative Therapieansätze wie Humanalbumin zur Volumenersatztherapie oder Phosphodiesterasehemmer zur Blutdrucktherapie erscheinen beim Organspender nicht sinnvoll.<sup>16</sup>

Die  $S_{cv}O_2$  ist ein zuverlässiger Indikator der adäquaten Organperfusion. Sie kann von der Blutprobe oder mittels eines venösen Katheters kontinuierlich gemessen werden. Eine Aufrechterhaltung der  $S_{cv}O_2$  über 70% (s. o.) garantiert eine ausreichende Sauerstoffextraktion und eine effektive Organperfusion.

### **Veränderungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt**

Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sind beim Organspender zahlreich und häufig anzutreffen. Die aktuellen Serumwerte von Elektrolyten wie Natrium und Kalium, sowie die Serumwerte von Gesamteiweiß bzw. Albumin, müssen bei der Flüssigkeitssubstitution berücksichtigt werden. Im Rahmen des Diabetes insipidus kann ein weiterer schädigender Effekt durch Hybernatriämie und Hyperchloridämie entstehen. Die Hybernatriämie bei Diabetes insipidus sollte durch einen frühzeitigen Therapiebeginn und regelmäßige Bilanzierungsmaßnahmen vermieden werden, da eine anhaltende Hybernatriämie u. a. zu Leberschädigungen führt, die eine Transplantation dieses Organs unmöglich machen können. Die frühzeitige Gabe von Desmopressin und die Infusion natriumfreier Lösungen (Glucose 5%) oder Halbelektrolytlösungen können das Serum-Natrium in den angestrebten Bereich von  $< 150$  mval/l senken. Eine zu rasche Senkung des Natriums in den Normalbereich kann allerdings zu ausgeprägten Organödemen führen. Empfohlen wird ein Absenken um  $4 - 5$  mval/h.

Die erforderlichen, oft erheblichen Mengen an Glucose 5% führen häufig zu Hyperglykämie und osmotischer Diurese, so dass frühzeitig Insulin zur Senkung des Blutzuckers unter 180 mg/dl eingesetzt werden sollte. Ob eine Senkung der Blutzuckerwerte in den Bereich um 110 mg/dl zur Senkung von Organkomplika­tionen bei Hirntoten – analog zu Intensivpatienten – sinnvoll ist, muss noch untersucht werden.

Polyurische Kaliumverluste und/oder pH-Verschiebungen im Serum können zu bedrohlichen Hypokaliämien führen. Die kontrollierte Substitution hilft, gefährliche Herzrhythmusstörungen zu verhindern.<sup>17</sup>

### **Veränderungen und organprotektive Intensivtherapie im Gerinnungssystem**

Gerinnungsstörungen können bei hirntoten Patienten unabhängig vom hirntodauslösenden Ereignis auftreten. Dabei sind von der Verlust- über die Verbrauchskoagulopathie bis zum Vollbild der disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) verschiedene Krankheitsbilder beschrieben.

Dass Vollbild der DIC tritt bei 5% aller potenziellen Organspender auf. Pathophysiologisch wird dabei der Übertritt zerebraler Ganglioside in das Blutgefäßsystem diskutiert. Dieser führt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und in weiterer Folge zur Bildung von Mikrothromben. Diese können direkt die Spenderorgane schädigen.

Die Therapie von Gerinnungsstörungen im Rahmen der organprotektiven Therapie unterscheidet sich nicht wesentlich von der Therapie septischer Patienten. In erster Linie richtet sie sich primär nach dem klinischen Bild und weniger nach den Laborwerten. Eine Indikation zur Gabe von gefrorenem Frischplasma besteht erst nach dem Auftreten einer persistierenden Blutung. Neuere Konzepte zur Gerinnungstherapie empfehlen demgegenüber eher die Gabe von Einzelfaktoren wie Fibrinogen und Prothrombinkonzentrat.

Die Gabe von Thrombozytenkonzentrat ist ebenfalls nur bei einer akuten Blutung indiziert. Mehr als

auf konventionelle Gerinnungsanalyse (Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und partielle Thrombinzeit) wird heute Wert auf POC (Point-of-Care)-Verfahren wie Thrombelastometrie (ROTEM) gelegt. Sollte es beim Organspender nach Aktivierung der Gerinnung zu einer Hyperfibrinolyse kommen, wird die Gabe von Tranexamsäure empfohlen.<sup>18</sup>

### **Respiratorische Veränderungen**

Die Lunge ist das Organ, das am häufigsten als ungeeignet für eine Organtransplantation erklärt wird und nur bei 10 – 20% aller multiplen Organspender explantiert wird. Trotz der breiten pathophysiologischen Konsequenzen des Hirntodes ist die pulmonale Dysfunktion beim Organspender nicht direkt durch den Hirntod verursacht, sondern häufiger durch pulmonale Komplikationen wie Aspiration, Pneumonie, Prellung oder beatmungsassoziierte Lungenschädigung hervorgerufen. Diese Komplikationen, wie auch die Beatmungsdauer, sind nicht zwangsläufig absolute Kontraindikationen einer Lungenentnahme.<sup>19</sup>

Die Assoziation zwischen dem progredienten Prozess einer letalen Hirnschädigung und einer pulmonalen Dysfunktion ist seit Jahren bekannt. Die pulmonale Dysfunktion ist meistens entweder durch das neurogene Lungenödem oder durch eine akute Lungenschädigung entzündlicher Genese bedingt.

Ein neurogenes Lungenödem entsteht durch ein Hirntrauma und tritt z. B. früh nach einem neurologischen Insult auf. Auslöser sind hämodynamisch aktive sympathische Prozesse, welche beim Hirntod auftreten, die mit dem Katecholamin­sturm assoziiert sind. Diese beginnen nicht selten schon, bevor der Patient als Spender erklärt wird.

Der Katecholamin­sturm bedingt eine systemische Vasokonstriktion und erhöht die Nachlast des Herzens. Dadurch steigen auch die Füllungsdrücke im linken Ventrikel und im linken Vorhof an. Blut wird in der Peripherie mobilisiert und strömt vermehrt in das zentrale Kompartiment, als weitere Folge erhöht sich das Blutvolumen im kleinen

Kreislauf und der Druck in der Arteria pulmonalis. Die Druckerhöhungen im linken Vorhof und der Arteria pulmonalis resultieren in einem massiven Anstieg des Okklusionsdruckes in den Lungenkapillaren („wedge pressure“), das begleitende Lungenödem entsteht in Folge aus der Kombination des hohen hydrostatischen Druckes und der Schädigung des Kapillarendothels.

Die Stimulation der  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren erhöht die Permeabilität des Gefäßbettes der Arteria pulmonalis, unabhängig von dem klinischen Effekt. Das durch diesen Mechanismus induzierte Lungenödem ist weniger ausgeprägt. Neurogene Lungenödeme und hämodynamische Reaktionen können durch eine  $\alpha$ -Rezeptoren Blockade und einen Rückenmark-Querschnitt gehemmt werden, nicht aber durch eine bloße  $\beta$ -Rezeptoren Blockade oder eine Adrenalektomie. Das beweist die neuronale Rolle der Noradrenalin-Ausschüttung nicht nur im Bezug auf die Hämodynamik, sondern auch auf lokale Effekte in den Kapillaren.<sup>20</sup>

Die akute Lungenschädigung kann auch eine Entzündungsreaktion auslösen. Die schwere Hirnschädigung, mit supra- und infratentoriellen Einklemmungszeichen, führt, wie oben bereits beschrieben, zu einer systemischen, pro-inflammatorischen Freisetzung von Zytokinen. Insbesondere Patienten mit einer primären Hirnschädigung weisen signifikant erhöhte Interleukin-6 (IL6) Spiegel auf. Etwa 20% der Schädel-Hirn-Verletzten entwickeln im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie ein „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS). Die Schädigung des Atmungsorgans könnte neben den pro-inflammatorischen Komponenten in diesem Zusammenhang auch durch Aspirationsereignisse während dem Notfallmanagement, durch ein neurogenes Lungenödem und pneumonische Infiltrate erfolgen.<sup>21</sup>

### **Pulmonale organprotektive Intensivtherapie**

Wir haben bereits erwähnt, dass nur bis zu 20% der Lungen von Multiorganspender transplantiert werden können. Häufig werden die Explantate

nach der Organentnahme abgelehnt. Schätzungen gehen davon aus, dass deutlich mehr Lungen transplantabel wären. Bei Implementierung eines standardisierten Protokolls des Beatmungsmanagements und der Intensivtherapie des respiratorischen Systems bei potenziellen Spendern zeigte sich eine Verbesserung des Organangebotes auf bis zu 35%, ohne negative Auswirkungen auf andere Organsysteme. Lungen von Spendern, die als nur marginal verwendbar eingestuft wurden, erhielten ein intensiviertes Beatmungsmanagement.<sup>22</sup>

Durch Fortführung und Intensivierung der Beatmungstherapie, erweiterte Maßnahmen wie Atemtherapie, niedrige Beatmungsdrücke („Peak“ < 30 mmHg), niedrigere Tidalvolumina (6 – 8 ml/kgKG), niedrigere  $F_{iO_2}$  Einstellungen, Beatmung mit moderat höherem positivem endexpiratorischem Druck („Positive End-Expiratory Pressure“, PEEP 8 – 10 cm  $H_2O$ ) und Bronchialtoilette konnte ein ausreichender oxygenatorischer Index („Horowitz-Index“ > 300) erreicht werden, der die spätere Transplantation ermöglichte. Das Empfängerüberleben nach der Transplantation war dabei nicht signifikant unterschiedlich.

Eine Kortison- und Hormontherapie wird erst nach einer erfolglosen hämodynamischen Therapie des Spenders – mit Gabe von Volumen und Vasopressoren – empfohlen. Eine antibiotische Therapie sollte, sofern nicht schon im Rahmen der Grunderkrankung erfolgt, erwogen werden.<sup>23</sup> Glukokortikoidgaben als Stabilisierungsmaßnahme für die Lungenfunktion werden im Rahmen der organprotektiven Therapie empfohlen.<sup>24</sup>

### **Endokrinologische Veränderungen und endokrinologische organprotektive Intensivtherapie**

Zusätzlich zu den Veränderungen der sympathischen Aktivität und der Katecholaminspiegel im Plasma treten bei Organspendern auch signifikante endokrinologische Veränderungen in Folge des Hypophysenversagens auf. Im Tierexperiment kommt es nach dem Hirntod zum plötzlichen Abfall des

Trijodthyronin (T<sub>3</sub>)-, Kortisol- und Insulinspiegels. Bei Organspendern bleibt der Kortisol- und Insulinspiegel dagegen meistens im Normbereich, und der Abfall des T<sub>3</sub>-Spiegels ist unterschiedlich. Bei den meisten Spendern (60 – 80%) ist der T<sub>3</sub>-Spiegel leicht subnormal, nur bei 15% der Spender werden sehr niedrige Werte beobachtet. Der T<sub>3</sub>-Abfall wird von einem parallelen Anstieg des Reversen-T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) begleitet. Das freie Thyroxin (fT<sub>4</sub>) ist nur bei 30 – 35% der Spender subnormal.<sup>25</sup>

Die Funktion der Adenohypophyse kann auch nach dem Hirntod erhalten sein, mit normalen Thyreotropin (TSH)-, Adrenocortikotropin (ACTH)- und Somatotropinwerten (STH), was auf eine residuale Funktion und auch Perfusion der Adenohypophyse hinweist. An dieser Stelle möchten wir betonen, dass die Adenohypophyse von extraduralen Arterien versorgt wird und ihre residuale Perfusion nicht dem Hirntodkonzept widerspricht. Die akute Insuffizienz der Adenohypophyse kann beim Spender fakultativ eintreten. Die Ergebnisse von Studien, die sich mit T<sub>3</sub>-Substitution beschäftigen, sind sehr unterschiedlich. Somit wird die T<sub>3</sub>-Gabe beim Spender generell nicht empfohlen.<sup>26</sup>

Obwohl der Kortisolspiegel im Plasma bei vielen Organspendern im Normbereich bleibt, wird die Kapazität zur Steigerung der Kortisolproduktion unter ACTH-Stimulation deutlich reduziert. Eine organprotektive Therapie des Spenders mit Kortisol wird in vielen Zentren routinemäßig eingesetzt. Therapieziel ist jedoch nicht die Substitution der adrenokortikalen Dysfunktion, sondern die Schwächung der überschießenden Immunreaktion.

Im Kontrast zur Adenohypophyse ist die Neurohypophyse bei über 80% der Spender klinisch nicht funktionsfähig. In Folge dessen haben nach Literaturangaben 70 – 90% der Spender Probleme mit Diabetes insipidus, Hypovolämie, Elektrolytstörungen und Kreislaufinstabilität. Diabetes insipidus ist bedingt durch das Fehlen oder die unzureichende Produktion des antidiuretischen

Hormons (ADH), welche aufgrund der Ischämie in Nucleus supraventricularis und paraventricularis des Hypothalamus zustande kommt. In weiterer Folge kommt es zum Verlust der Konzentration des Urins. Die konsekutive Polyurie führt unbehandelt zu einer Hypernatriämie mit hypertoner Dehydratation. Die Hypernatriämie (> 155 mmol/l im Blut) ist direkt mit einer höheren Mortalität der Leberempfänger und einer höheren Replantationsrate assoziiert. In erster Linie sollte zur Prävention der Hypernatriämie ein kristalloider natriumfreier Flüssigkeitsersatz erfolgen, bevorzugt mit Glucose 5% i. v.

Die Gabe von Desmopressin (DDAVP) ist allgemein akzeptiert und effektiv in der Therapie des Diabetes insipidus. Sie wirkt durch Interaktion mit auf dem Tubulusepithel exprimierten V<sub>2</sub>-Vasopressin-Rezeptoren. Eine schädigende Wirkung, insbesondere auf Herz, Leber und Niere, lässt sich bei hohen Dosen nicht ausschließen.<sup>27</sup>

Glukosespiegel sind bei potenziellen Organspendern häufig erhöht. Die Ätiologie ist multifaktoriell. Ein Glukosetoleranz-Test belegt bei Organspendern zwei Phasen der Störung. Die initiale Phase der Pankreashemmung ist charakterisiert durch niedrige Insulinspiegel im Plasma, in der zweiten Phase kommt es zur Normalisierung des Insulinspiegels und zur Steigerung des C-Peptidspiegels. Der Glukoseanstieg in der ersten Phase ist nicht aussagekräftig für die Eignung des Pankreas zur Transplantation. Eine hyperglykämische Schädigung der Pankreasbetazellen ist ein Risikofaktor für die Graftdysfunktion beim Empfänger. Dieses Risiko kann durch ein strenges Insulinregime beim Spender deutlich gemindert werden.<sup>28</sup>

### **Thermoregulationsveränderungen und organprotektive Intensivtherapie**

Nach Eintritt des Hirntodes kommt es zum vollständigen Zusammenbruch der körpereigenen Temperaturregulation. Der Verlust der hypothalamischen Regulation in Kombination mit Unfähigkeit zum Zittern und Vasoplegie führt zur Poikilo-

thermie. Die circadiane Temperaturschwankung ist aufgehoben, und meist findet sich ein Temperaturabfall, wobei ein Anstieg der Körpertemperatur kein Beweis für eine erhaltene hypothalamische Funktion darstellt. Obwohl die Hypothermie durch Senkung der Energie- und Sauerstoffverbrauchs gelegentlich günstig sein kann, führt sie unbehandelt beim Organspender zu unerwünschten Effekten und Komplikationen, die den Transplantationserfolg negativ beeinflussen können. Kardiale Arrhythmien sowie negativ-inotrope Effekte der Hypothermie, Beeinträchtigung der Blutgerinnung, Linksverschiebung der Sauerstoff-Hämoglobinbindungskurve, Gefahr der Entwicklung einer Kältediurese, Entwicklung von Elektrolytstörungen und Entwicklung einer relativen Insulinresistenz sind bekannte Komplikationen.

Grundsätzlich sollte rechtzeitig mit einer Wärmetherapie begonnen werden, da nur so die extreme Auskühlung verhindert werden kann. Ziel ist eine Körpertemperatur von über 35°C. Die primäre Maßnahme gegen den passiven Wärmeverlust ist das Zudecken mit Metallfolien. Bei vielen Spendern kann eine ausreichende Körpertemperatur aber nur durch aktive Erwärmung mit Heizdecken oder Warmluftgeräten, oder durch Anwärmen der Infusionslösungen mit speziellen Infusionswärmern erzielt werden.

### Zusammenfassung und zukünftige Perspektiven

Unsere Erkenntnisse über die Pathophysiologie des Hirntodes und seine Folgeeffekte auf die Organfunktionen bei Spendern und Empfängern sind in den vergangenen 20 Jahren deutlich gewachsen. Ziel der organprotektiven Therapie ist die Vermeidung von Organschädigungen beim Spender und die Verbesserung der Organfunktion beim Empfänger. Das ist nur durch eine gezielte Intensivtherapie möglich, die prompt auf verschiedene systemische Veränderungen beim potenziellen Spender reagiert. Dieser ist nach dem Hirntod durch katabolische Prozesse und den Aus-

fall der zentralen zerebralen Regulation der Homöostase gefährdet. Entscheidend bei der organprotektiven Intensivtherapie sind Strategien, die auf Unterstützung der einzelnen Organe abzielen. Die multidisziplinäre Kooperation bei der Spenderbetreuung ist ein weiterer wesentlicher Bestandteil der organprotektiven Strategie.

Viele der modernen therapeutischen Maßnahmen sind nicht durch ausreichende Studien und Evidenz belegt, deshalb sind weitere Untersuchungen für die Entwicklung des organprotektiven Managements notwendig.

Eine mögliche zukünftige Perspektive für den immer größer werdenden Bedarf nach transplantierbaren Organen stellt die Organentnahme von Organspendern nach irreversiblen Kreislaufstillstand („Non-Heart-Beating Organ Donation“) dar.<sup>29</sup>

### Referenzen

- 1 Bugge J. F., *Brain death and its implications for management of the potential organ donor*, Acta anaesthesiologica Scandinavica (2009); 53(10):1239-1250
- 2 Smith M., *Physiologic changes during brain stem death—lessons for management of the organ donor*, The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation (2004); 23(9 Suppl): S217-222  
Wood K. E., Becker B. N., McCartney J. G., D'Alessandro A. M., Coursin D. B., *Care of the potential organ donor*, The New England journal of medicine (2004); 351(26): 2730-2739
- 3 Wood K. E., Becker B. N., McCartney J. G., D'Alessandro A. M., Coursin D. B., siehe Ref. 2
- 4 Dare A. J., Bartlett A. S., Fraser J. F., *Critical care of the potential organ donor*, Current neurology and neuroscience reports (2012); 12(4): 456-465
- 5 Mauer D., Nehammer K., Bösebeck D., Wesslau C., *Die organprotektive intensivtherapie bei postmortalen Organspendern*, in: Mauer D. (Hrsg.), *Intensivmedizin und Management bei Organspende und Transplantation*, Steinkopff, Darmstadt (2006), S. 13-23
- 6 Deutsche Stiftung Organtransplantation, www.dso.de (letzter Zugriff am 6. Mai 2013)
- 7 Rey J. W., Ott T., Bösebeck D., Welschehold S., Gallego P. R., Werner C., [*Organ protective intensive care treatment and simulation-based training*], Der Anaesthesist (2012); 61(3): 242-248

- 8 Mauer D., Nehammer K., Bösebeck D., Wesslau C., siehe Ref. 5  
Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Organprotektive Intensivtherapie*, Frankfurt/Main (2011), [http://www.dso.de/uploads/tx\\_dsodl/DSO\\_Leitfaden\\_Organspende\\_01\\_2012.pdf](http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/DSO_Leitfaden_Organspende_01_2012.pdf) (letzter Zugriff am 6. Mai 2013)  
Herrmann H., Suchodolski K., Logemann F., [Management of brain death organ donor], *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, AINS (2012); 47(3): 188-196; quiz 197
- 9 Deutsche Stiftung Organtransplantation, siehe Ref. 8  
Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., Vincenzi M., Zanello M., *Management to optimize organ procurement in brain dead donors*, *Minerva anesthesiologica* (2009); 75(3): 125-133
- 10 Wood K. E., Becker B. N., McCartney J. G., D'Alessandro A. M., Coursin D. B., siehe Ref. 2  
Mauer D., Nehammer K., Bösebeck D., Wesslau C., siehe Ref. 5
- 11 Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., Vincenzi M., Zanello M., siehe Ref. 9
- 12 Deutsche Stiftung Organtransplantation, siehe Ref. 8
- 13 Herrmann H., Suchodolski K., Logemann F., siehe Ref. 8
- 14 Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., Vincenzi M., Zanello M., siehe Ref. 9
- 15 Herrmann H., Suchodolski K., Logemann F., siehe Ref. 8
- 16 ebd.
- 17 Mauer D., Nehammer K., Bösebeck D., Wesslau C., siehe Ref. 5
- 18 Herrmann H., Suchodolski K., Logemann F., siehe Ref. 8
- 19 Bugge J. F., siehe Ref. 1  
Wood K. E., Becker B. N., McCartney J. G., D'Alessandro A. M., Coursin D. B., siehe Ref. 3  
Rey J. W., Ott T., Bösebeck D., Welschhold S., Galle P. R., Werner C., siehe Ref. 7
- 20 Bugge J. F., siehe Ref. 1
- 21 Rey J. W., Ott T., Bösebeck D., Welschhold S., Galle P. R., Werner C., siehe Ref. 7
- 22 Wood K. E., Becker B. N., McCartney J. G., D'Alessandro A. M., Coursin D. B., siehe Ref. 2  
Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., Vincenzi M., Zanello M., siehe Ref. 9
- 23 Rey J. W., Ott T., Bösebeck D., Welschhold S., Galle P. R., Werner C., siehe Ref. 7
- 24 Wood K. E., Becker B. N., McCartney J. G., D'Alessandro A. M., Coursin D. B., siehe Ref. 2
- 25 Bugge J. F., siehe Ref. 1
- 26 ebd.  
Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., Vincenzi M., Zanello M., siehe Ref. 9
- 27 Rey J. W., Ott T., Bösebeck D., Welschhold S., Galle P. R., Werner C., siehe Ref. 7  
Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., Vincenzi M., Zanello M., siehe Ref. 9
- 28 Wood K. E., Becker B. N., McCartney J. G., D'Alessandro A. M., Coursin D. B., siehe Ref. 2
- 29 Bradley J. A., Pettigrew G. J., Watson C. J., *Time to death after withdrawal of treatment in donation after circulatory death (dcd) donors*, *Current opinion in organ transplantation* (2013); 18(2): 133-139