

Michael, Andreas Körting  
Dr. med.

## **Die Auswirkungen von Hirntod und Katecholaminen auf die kortikale Mikroperfusion der Niere und deren Nachweis mit Thermodiffusionsmessung**

Geboren am 26.06.1975 in Mannheim  
Reifeprüfung am 22.06.1994 in Eberbach  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 / 1996 bis WS 2001 / 2002  
Physikum am 10.09.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Ludwigsburg und Zürich  
Staatsexamen am 13.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Manfred Wiesel

Organe von hirntoten Spendern spielen bei Nierentransplantationen (NTx) eine wichtige Rolle. Es ist bekannt, dass der Hirntod des Spenders (einhergehend mit massiven Alterationen des Kreislaufes sowie des autonomen und endokrinen Systems) durch die Induktion von Mikroperfusionsstörungen schädigenden Einfluss auf das zu transplantierende Organ hat. Ebenso ist bekannt, dass auch die in der Intensivmedizin applizierten Katecholamine über diesen Mechanismus eine Minderung der Organqualität mit infolge erhöhter Komplikationsrate bei NTx bewirken können. Die diesbezügliche Diskussion hinsichtlich der Auswirkungen von Desmopressin ist in ihren Aussagen noch sehr inhomogen. In dieser Arbeit sollte mittels Thermodiffusionsmessung (TD) die Mikroperfusionsstörungen an der Niere unter Hirntodbedingungen sowie der Gabe verschiedener Katecholamine und Desmopressin quantifiziert werden.

An 21 Schweinen (deutsche Landrasse;  $27 \pm 5$  kg) wurde der Hirntod unter Intubationsnarkose nach schrittweiser Erhöhung des intrazerebralen Druckes (6-10 ml NaCl; epidural platzierter Ballonkatheter) induziert. Durch die Geschwindigkeit der Druckerhöhung konnten isotone ( $n=10$ ) und hypotone ( $n=11$ ) Hirntodverläufe erzielt werden. An 40 Schweinen ( $27 \pm 5$  kg) wurde unter Intubationsnarkose eine intravenöse Katecholamininfusion [Adrenalin ( $n=9$ ), Noradrenalin ( $n=12$ ), Dopamin ( $n=11$ ) und Desmopressin ( $n=8$ )] jeweils in Low-Dose (LD) und High-Dose (HD) (5 und  $10 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ , bzw. bei Desmopressin 0,1 und  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ ) vorgenommen. Während aller Versuche erfolgte ein standardisiertes Kreislaufmonitoring (arterielle Druckmessung (MAD), Puls (PR), EKG). Die Flüsse in Aorta (AF) und Nierenarterie (ARF) wurden nach Freilegung mit Ultraschall-Flussmessköpfen, die renokortikale Mikroperfusion (rMP) mit TD-Sonden gemessen (gepaarter t-Test; Mittelwert  $\pm$  SEM;  $*=p<0,05$ ;  $**=p<0,01$ ). In der hypotonen Hirntodgruppe zeigte sich bei deutlich abfallendem MAD (-25%) jedoch relativ konstantem AF ein deutlicher Abfall des ARF (-34%) und der rMP (-35%) was in der isotonen Gruppe nicht so ausgeprägt hervortrat (+9% bzw. -9%). Die Adrenalin- und Noradrenalin-tiere fielen durch Reduzierung des ARF (-41% bzw. -48%) bei ansonsten positiver Wirkung auf den Kreislauf (PR und AF konstant oder steigend) auf. Dopamin zeigt besonders in Low-Dose einen positiven Einfluss auf die Nierendurchblutung (hier ARF bis +63%), obwohl es die übrigen Kreislaufparameter wenig beeinflusst. Die rMP wird durch Noradrenalin am meisten beeinflusst (-25%) während sie sich bei Infusion der anderen Katecholamine sowie des Desmopressins nur geringfügig ändert.

Die Ergebnisse bestätigen die Erfahrung, dass eine langsame intrakranielle Druckerhöhung einen für die Organe „schonenderen“ Hirntod nach sich zieht. Der schnelle Druckanstieg, vermittelt durch massive endogene Katecholaminausschüttung, bewirkt auch auf mikrozirkulatorischer Ebene schwerwiegende Alterationen. Der aortale Fluss bleibt in beiden Gruppen relativ unbeeinflusst. In der hypotonen Gruppe fallen jedoch MAD und ARF deutlich ab. Konsekutiv kommt es durch systemische Hypotension, renales AV-Shunting und starke Vasokonstriktion während des Hirntodereignisses zu einem deutlichen Abfall der rMP. Dies resultiert in einer Minderung der Organqualität im Sinne eines Präkonservierungsschadens. Darin sehen wir mit begründet, dass transplantierte Organe hirntoter Spender eine erhöhte Komplikationsrate aufweisen. Es sollte deswegen bei Verwendung von Organen hirntoter Spender noch mehr darauf geachtet werden, dass insbesondere bei hypotonen Hirntodverläufen eine gute Kreislaufüberwachung und Unterstützung benötigt wird, um die Organqualität möglichst zu erhalten.

Es wird postuliert, dass die Minderung der Organqualität bei Gabe von Katecholaminen durch Veränderungen der Mikroperfusion vermittelt wird. Noradrenalin zeigt eine starke Minderung der rMP und könnte deswegen die Spenderorganqualität deutlich mindern. Die anderen Katecholamine sowie das Desmopressin verursachen nur minimale Störungen rMP. In der Low-Dose Anwendung ist der Einfluss der verwendeten Katecholamine (mit Ausnahme des Noradrenalin) auf die Mikroperfusion so gering, dass der Vorteil der Kreislaufunterstützung ihre Anwendung bei instabilen hirntoten potentiellen Nierenspendern zu rechtfertigen scheint. Als empfehlenswert sehen wir hierbei besonders Adrenalin und Dopamin (in Low-Dosierung) an, welche bei am besten kreislaufunterstützender Wirkung die geringste rMP-Beeinflussung aufzeigen. Auch Desmopressin kann aufgrund seiner geringen Wirkung auf die rMP zur Behandlung des zentralen Diabetes insipidus verwendet werden. Unsere Ergebnisse belegen, dass die Thermodiffusionsmessung eine geeignete Methode ist, um den Zustand potentieller Spendernieren hirntoter Patienten zu untersuchen. Sie gestattet, die Einflüsse des Hirntodes sowie verschiedener Medikamente auf die renale Mikroperfusion sensitiv, hochfrequent und minimal invasiv nachzuweisen. Hiermit können klinisch gut praktikabel schlecht perfundierte und damit wahrscheinlich funktionell mehr oder minder eingeschränkte Nieren erkannt und ihr Einsatz in einer Transplantation überdacht werden. Darin sehen wir einen weiteren wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse.