

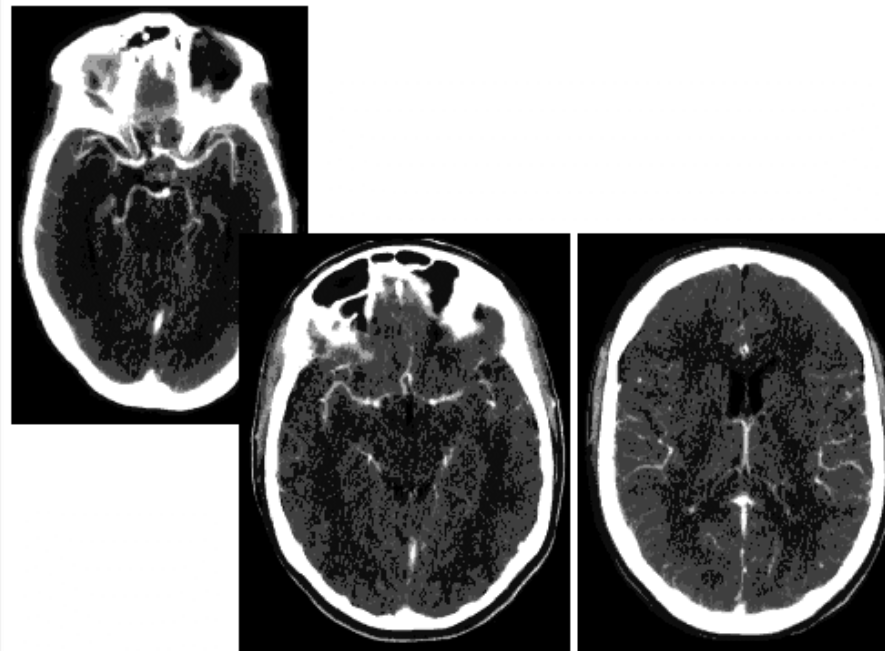
Vliv smrti mozku na orgánové funkce

E. Kieslichová



Dárce orgánu

- Dárce se smrtí mozku a bijícím srdcem
- Žijící dárce orgánu
- Dárce s nebijícím srdcem

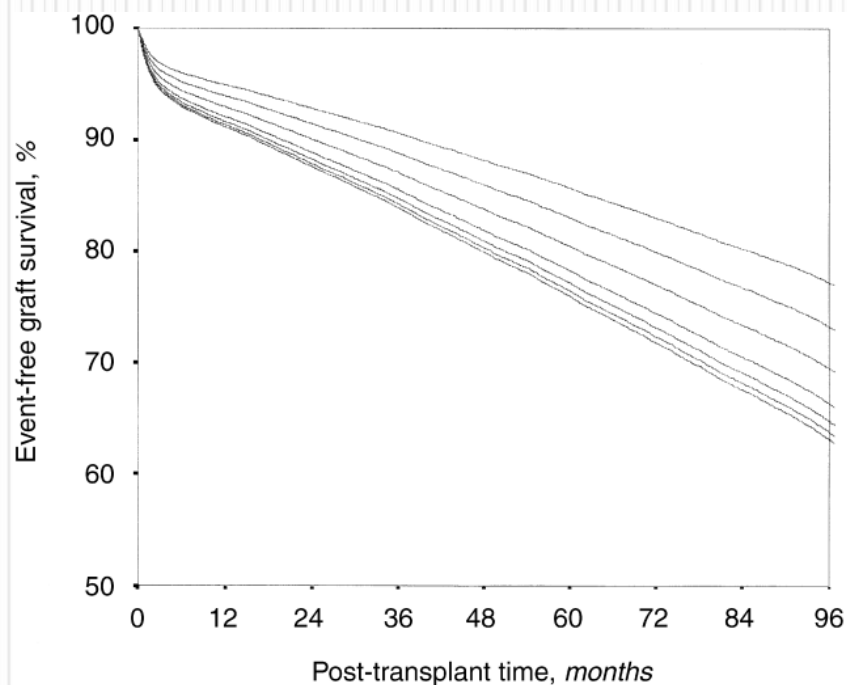


Funkce Tx orgánu

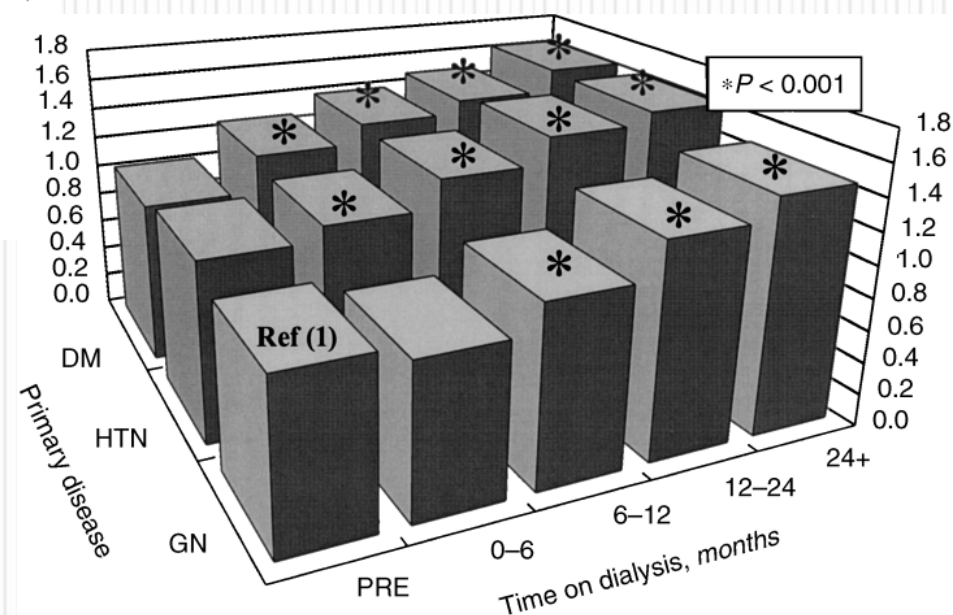
- Vlastnosti dárce: věk, BMI, **preexistující choroby**
- Iniciální inzult
- Smrt mozku: inflamatorní změny během smrti mozku ⇒ změny v orgánech na buněčné a molekulární úrovni
- Péče o dárce orgánů: metabolické abnormality, objemové přetížení, hypovolémie, anémie
- Průběh odběru orgánu a vlastní transplantace
- Délka čekací doby na Tx

Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO et al: Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney Int 2000,58: 1311-1317

Vliv čekací doby a trvání HD na přežívání štěpu ledviny

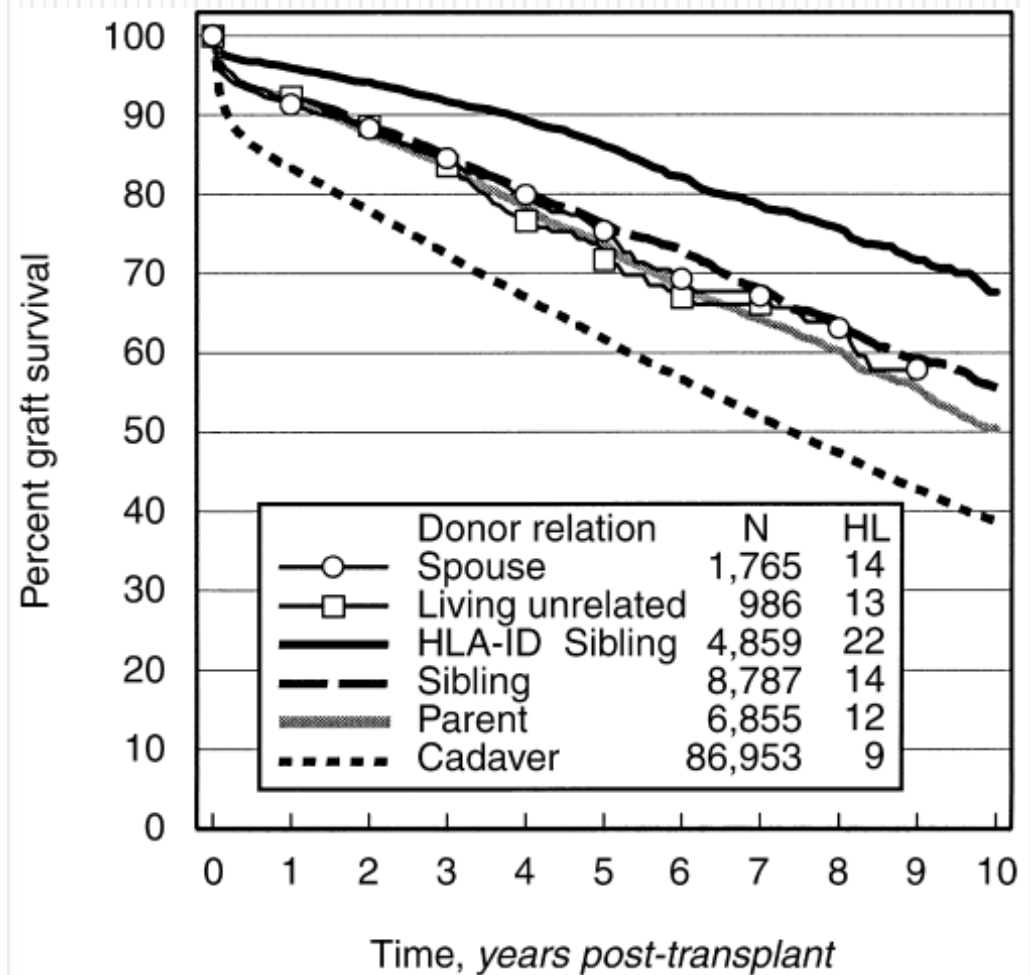


Kidney International (2000)



Žijící dárce X dárce po smrti mozku

- Domino transplantace
- Žijící dárce



Anyanwu J Heart Lung Transpl 2003;22:281-286

Gjertson DW Kidney Int 2000; 58: 491–499

Patofyziologie smrti mozku

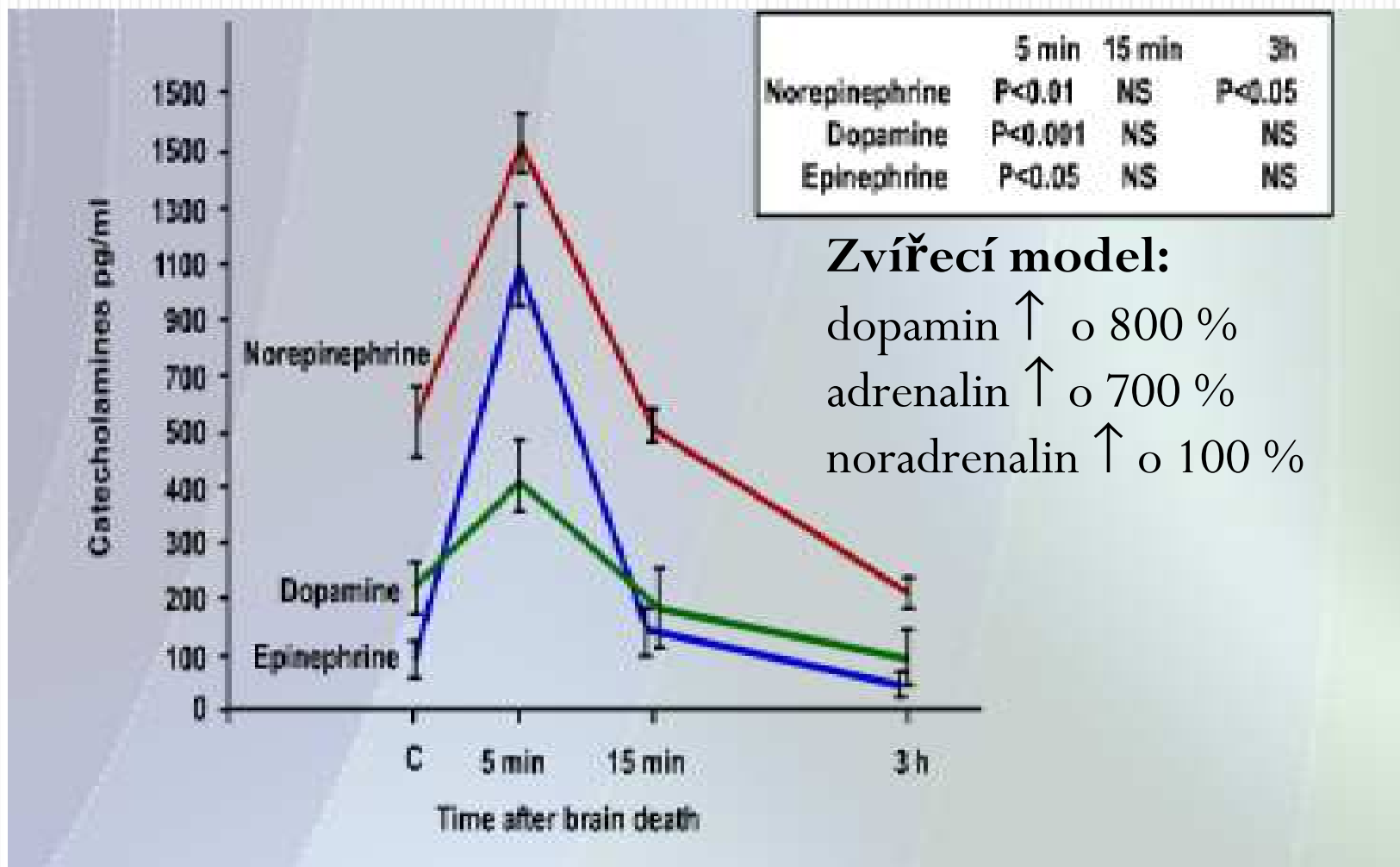
Iniciální fáze:

- Tachykardie
- Hypertenze
- Periferní vazokonstrikce
- ↑plnicích tlaků
- ↑hladin katecholaminů
- ↓srdečního výdeje

Další fáze

- ↓SVR
- ↓TK
- ↓ hladin
katecholaminů
kortizonu, thyroideálních
hormonů, inzulinu

Hladiny katecholaminů po smrti mozku



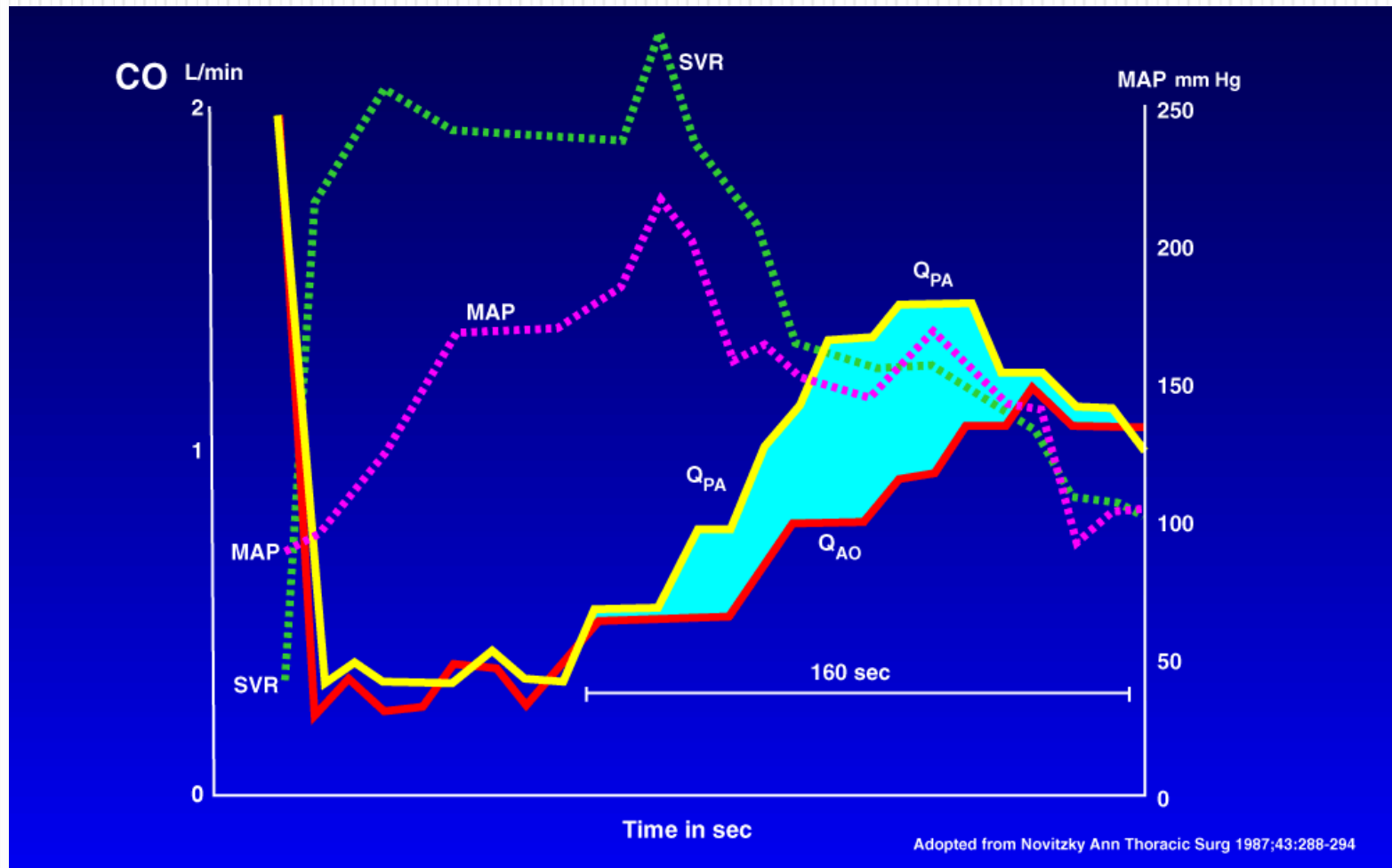
Katecholaminy po smrti mozku

- Stupeň katecholaminové odpovědi koreluje s rychlostí zvýšení ICP
- Postupné zvýšení ICP → menší elevace hladiny katecholaminů
- Exp: explozivní ↑ ICP – hemodynamický kolaps do hodiny po smrti mozku
- Pomalejší ↑ ICP - rel. Stabilní stav do ukončení exp / 3 hod
- ⇒ explozivní navození smrti mozku: ↑ symp bouře, rychlejší ztráta tonu sympatiku

Shivalkar B Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. Circulation 1993; 87: 230–9.

Sebening C Cardiocirculatory effects of acutely increased intracranial pressure and subsequent brain death. Eur J Cardiothorac Surg 1995; 9: 360–72.

Patofyziologické změny působící během smrti mozku



Následky smrti mozku

- **Hemodynamická nestabilita**

myokardiální dysfunkce, arytmie, ztráta vazomotorického tonu

- **Plicní dysfunkce**

UPV, kontuze, PNO, aspirace, atelektázy, edém, infekce

- **Porucha termoregulace**

arytmie, koagulopatie, posun disociační křivky Hb doleva

- **Endokrinní dysfunkce** (hypothalamo-hypofyzární osa)

diabetes insipidus, ↓trijódtyronin, ↓inzulin, ↓kortisol

ACTH, TSH, ADH

- **Koagulopatie**

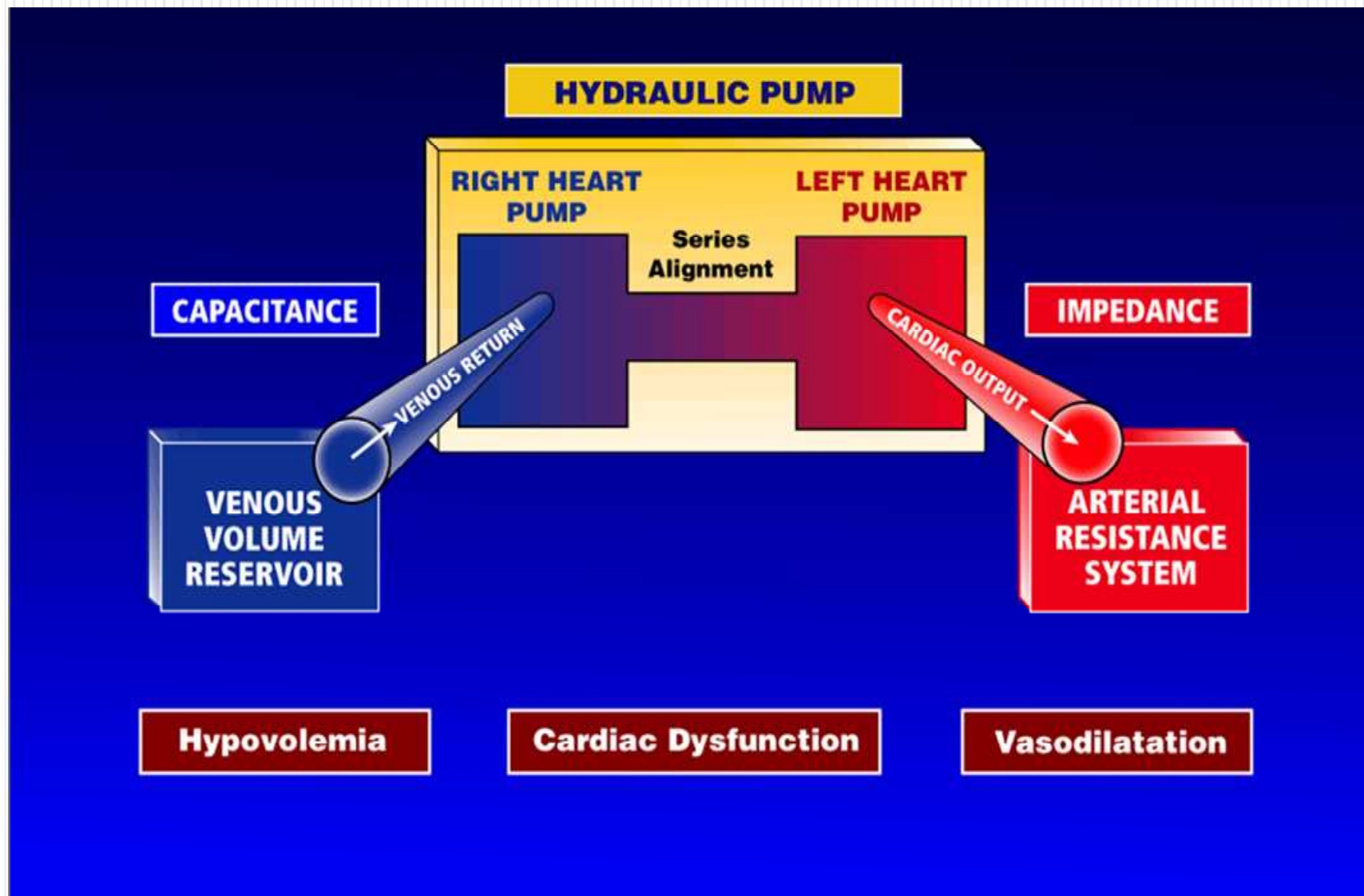
DIC, diluce trombocytů, koagulačních faktorů

- **Metabolické změny** ↓ K, ↑ Na, hyperglykémie

Incidence patofyziologických změn po smrti mozku

- Hypotenze 81%
- Diabetes insipidus 65%
- Diseminovaná intravaskulární koagulopatie 28%
- Srdeční arytmie 25%
- Plicní edém 18%
- Metabolická acidóza 11%

Hypotenze u dárce



Hypovolémie

- **Iniciální poškození**

neadekvátní resuscitace, 3.prostor - ↓ iv onkotický tlak

- **Terapie IC hypertenze**

restrikce tekutin – diuretika – manitol

- **Hyperglykémie (osmotická diuréza)**
- **Diabetes insipidus**
- **↓ vaskulárního tonu**
- **Zvrat hypotermie**

Vazodilatace (↓SVR)

- Spinální šok
- Deplece katecholaminů
- Ztráta vasomotorického tonu a autoregulace
- Endokrinopatie při smrti mozku
- Seps

Myokardiální dysfunkce u dárce

Sympatická
bouře

Myokardiální
nekrózy
(katecholaminy)

Deplece
hormonů

↓ thyroidální
hormony,
kortizol

Koronární
perfuze

↓ koronární
perfuzní tlak →
ischemie

Poškození myokardu po smrti mozku

- Preexistující poškození: kontuze myokardu, tamponáda, ischemie
- Subendokardiální ischemie
- Strukturální poškození myokardu: myocytolýza, nekróza svalových vláken, subendokardiální krvácení, edém, intersticiální infiltrace mononukleáry
- $\uparrow$ ic kalcia $\rightarrow$ narušení produkce ATP a $\uparrow$ tvorba volných radikálů $\Rightarrow$ zhoršení poškození buňky

- nekróza svalových vláken u 89 % pacientů bez preexistujícího onemocnění srdce

Baroldi G, Di Pasquale G, Silver MD. Type and extent of myocardial injury related to brain damage and its significance in heart transplantation: a morphometric study. J Heart Lung Transplant 1997;16:994–1000

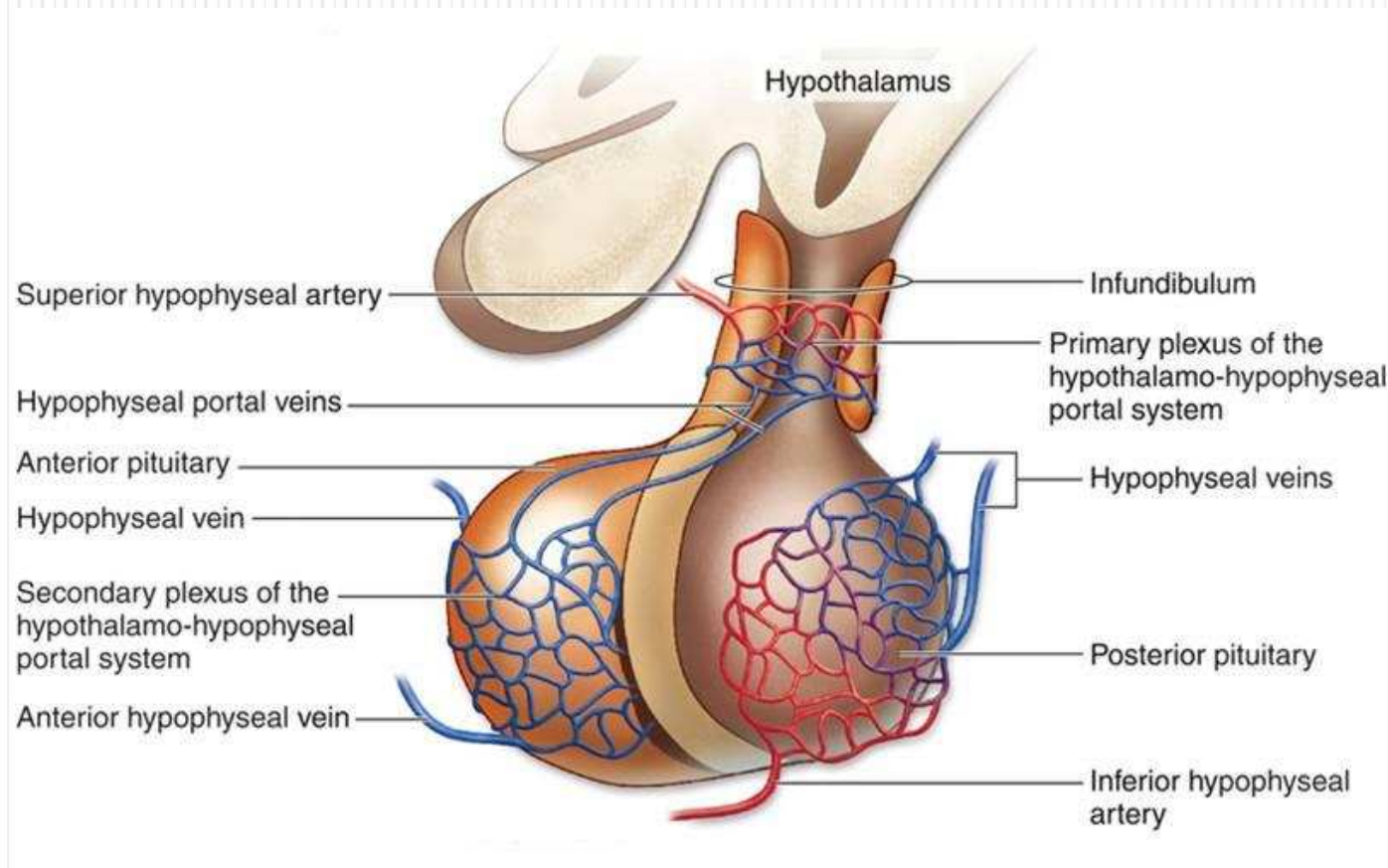
- změny v expresi myokardiálních genů

Yeh T, Wechsler AS, Graham LJ, et al. Acute brain death alters left ventricular gene expression. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:365–74.

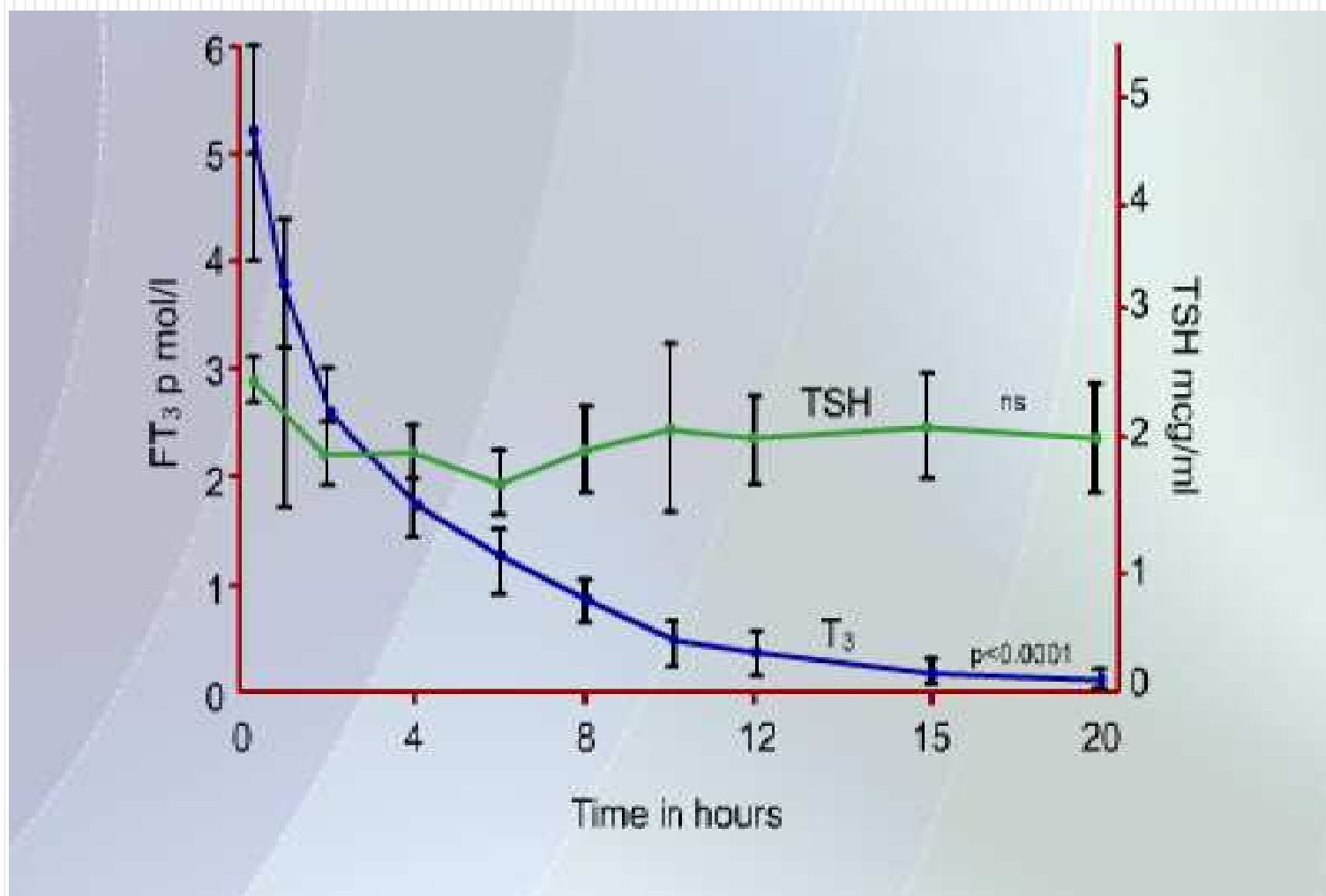
Endokrinní dysfunkce

= selhání hypofýzy

↓ ACTH, TSH, ADH, inzulin



Endokrinní změny po smrti mozku: FT3 a TSH



Endokrinní změny

- Rozdíl zvířecí model a dárce po smrti mozku
- U většiny dárců zachovaná fce předního laloku hypofýzy
- Sick euthyroid sy při poranění mozku
- Kortizol, inzulin normální, ↓T3 variabilní
- Subnormální konc. T3: 60-80% dárců, 15% velmi nízké hodnoty
- Volný tyroxin: 30-35% dárců subnormální hodnoty

Novitzky D Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient. J Heart Transplant 1988; 7: 370–6

Masson F Thyroid function in brain-dead donors. Transplant Int 1990; 3: 226–33

Gramm HJ Acute endocrine failure after brain death? Transplantation 1992; 54: 851–7

Thyreoidní hormony u dárců

- Smrt mozku – posun k **anaerobnímu** metabolismu v srdci, deplece energetických zásob $\Rightarrow$ vratné suplementací T3
???????
- Výsledky nepotvrzeny, u člověka není korelace T3 – fce srdce – potřeba inotropní podpory
- $\Rightarrow$ rutinní substituce thyreoidálních hormonů nebhajitelná

Novitzky D Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient. J Heart Transplant 1988; 7: 370–6

Masson F Thyroid function in brain-dead donors. Transplant Int 1990; 3: 226–33

Gramm HJ Acute endocrine failure after brain death? Transplantation 1992; 54: 851–7

Powner DJ A review of thyroid hormone administration during adult donor care. Prog Transplant 2005; 15: 202–7.

Randomizovaná kontrolovaná studie: T3 beze změny
srdečního výkonu, podílu odebraných srdcí

**Venkateswaran RV The haemodynamic effects of adjunctive hormone
therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-
blind factorially designed controlled trial. Eur Heart J 2009; 30: 1771–80**

Závěr:

podávání thyroideálních hormonů sporné, dobré
výsledky u oběhově nestabilních dárců na
vysokých dávkách vazoaktivní podpory

Kortizol, ADH

- Většinou normální rozmezí hladin kortizolu
- Kapacita ke ↑ sekrece po stimulaci ACTH nižší
- Terapie kortikoidy: k oslabení imunitní odpovědi
- Fce zadního laloku hypofýzy ztracena u 80% dárců: diabetes insipidus, elektrolytový rozvrat, hypovolémie, HD nestabilita

Dimopoulou I High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. Crit Care Med 2003; 31: 1113–7.

Hodnocení polyurie u potenciálních dárců orgánů

Variable	Physiological influence		
	Diabetes insipidus	Mannitol therapy	Hyperglycemia
Serum sodium, mmol/L	≥150	≥150	≥150
Serum osmolarity, mOsm	≥300	≥300	≥300
Serum osmolar gap, mOsm	Normal	>10-15	>10-15
Urine output, mL/h	≥300	≥200	≥200
Urine sodium, mmol/L	<10	50-70	50-70
Urine osmolarity, mOsm/L	<200	≥300	≥300
Urine specific gravity	≤1.010	≥1.020	≥1.020
Urine glucose	Absent	Absent	Present

Critical Care Nurse. 2006;26: 94-100

Imunologické aspekty smrti mozku

- $\uparrow$ hladiny cytokinů v krvi: $\text{TNF}\alpha$, IL 6, IL 8, $\text{IL}\beta$
- Up – regulaci těchto cytokinů v orgánech
- $\uparrow$ exprese IL 6 a $\text{TNF}\alpha \Rightarrow$ špatná fce srdce, predikce selhání pravé komory
- Ledviny: $\uparrow$ cytokinů v krvi a ledvině
- Cytokiny: iniciace zánětlivé kaskády, aktivace leukocytů a adhezivních molekul (selektiny, ic adhezivní molekuly a monocyární chemotaktický protein) $\Rightarrow$ bb infiltráty v orgánech
- Adherentní leuko: $\text{TNF}\alpha$, $\text{IF}\gamma$ = up regulace hlavního histokompatibilního komplexu (MHC): $\uparrow$ imunogenicita štěpu cestou T bb

Imunologické aspekty smrti mozku

- Sympatická bouře – HD nestabilita po smrti mozku $\Rightarrow$ hypoperfuze a ischemie orgánů

$\Rightarrow$ aktivace cytokinového systému

Zvyšuje se exprese mRNA cytokinů, chemokinů a adhezivních molekul

Smrt mozku:

uvolnění prozánětlivých látek, zánětlivá odpověď

Imunologická aktivace orgánů před Tx $\rightarrow$

histologické poškození, $\downarrow$ fce a přežití štěpu ve srovnání s orgány od žijícího dárce

Smrt mozku a orgány

- Strukturální změny periferních orgánů
- Zánětlivá reakce : imunologická aktivace
- Aktivace endoteliálních bb, tc, leu
- Up-regulace prozánětlivých mediátorů v periferních orgánech → ↑ citlivosti k potransplantačním zánětlivým a imunologickým reakcím
- ↑ hladiny prozánětlivých cytokinů po smrti kmene
- ↑ exprese mRNA cytokinů, chemokinů a adhezivních molekul

Am J Coll Cardiol 2002, Metabolism 1995, Transplantation 1998, Transpl Int 2005, Acta Anaesthesiol Scand 2009; 53: 425–35.

Smrt mozku a orgány

- Zvýšení imunogenicity → ↑ vnímavost Tx orgánu k imunitnímu systému příjemců, časná rejekce orgánů
- Imunomodulace dárce před odběrem orgánů??

Donor Inflammation → Recipient Outcome

Donor

- IL-8 exprese
- Neutrofilní infiltrace

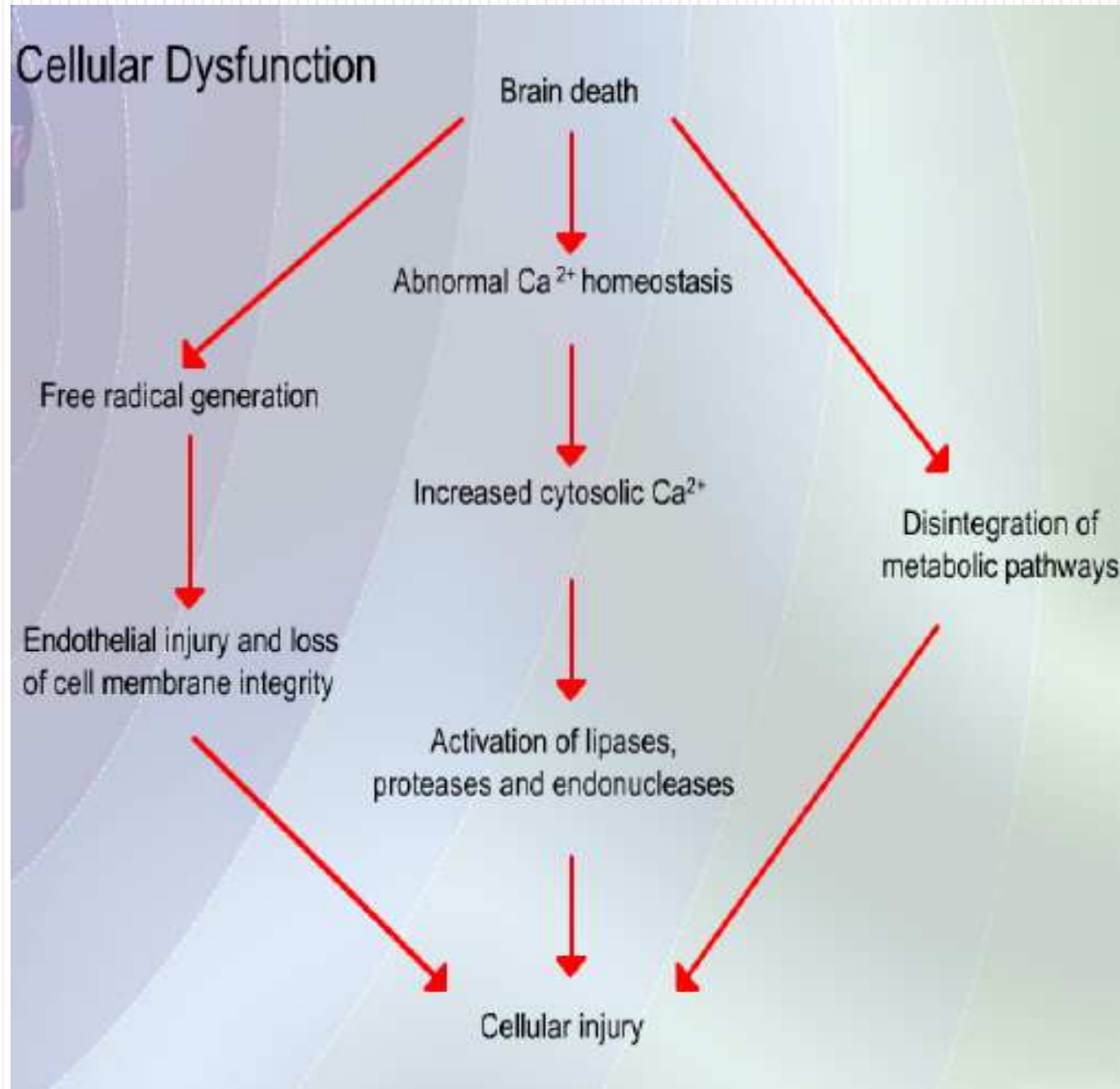


Recipient

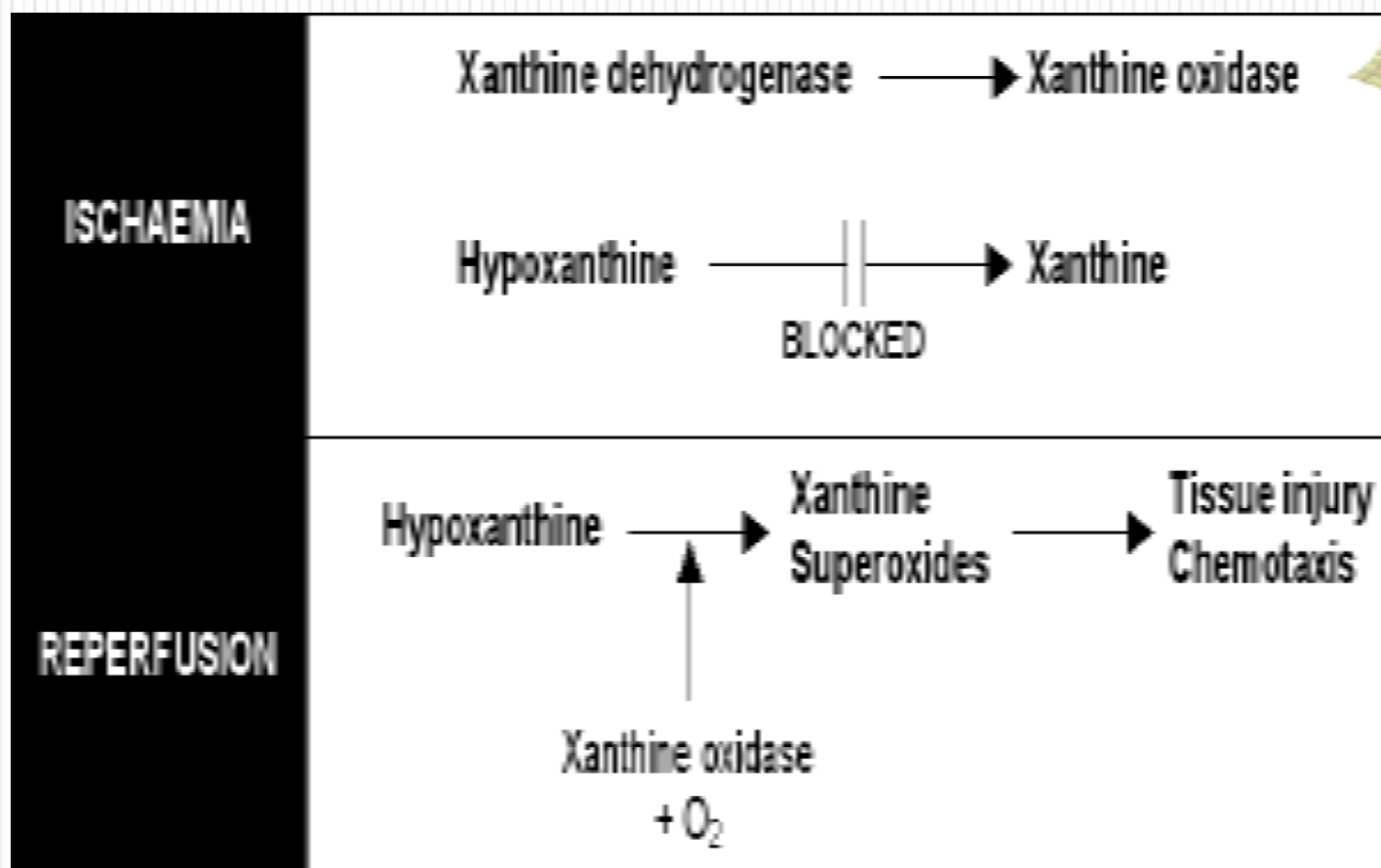
- Funkce štěpu
- Přežití

Korelace IL-8 signálu dárce:

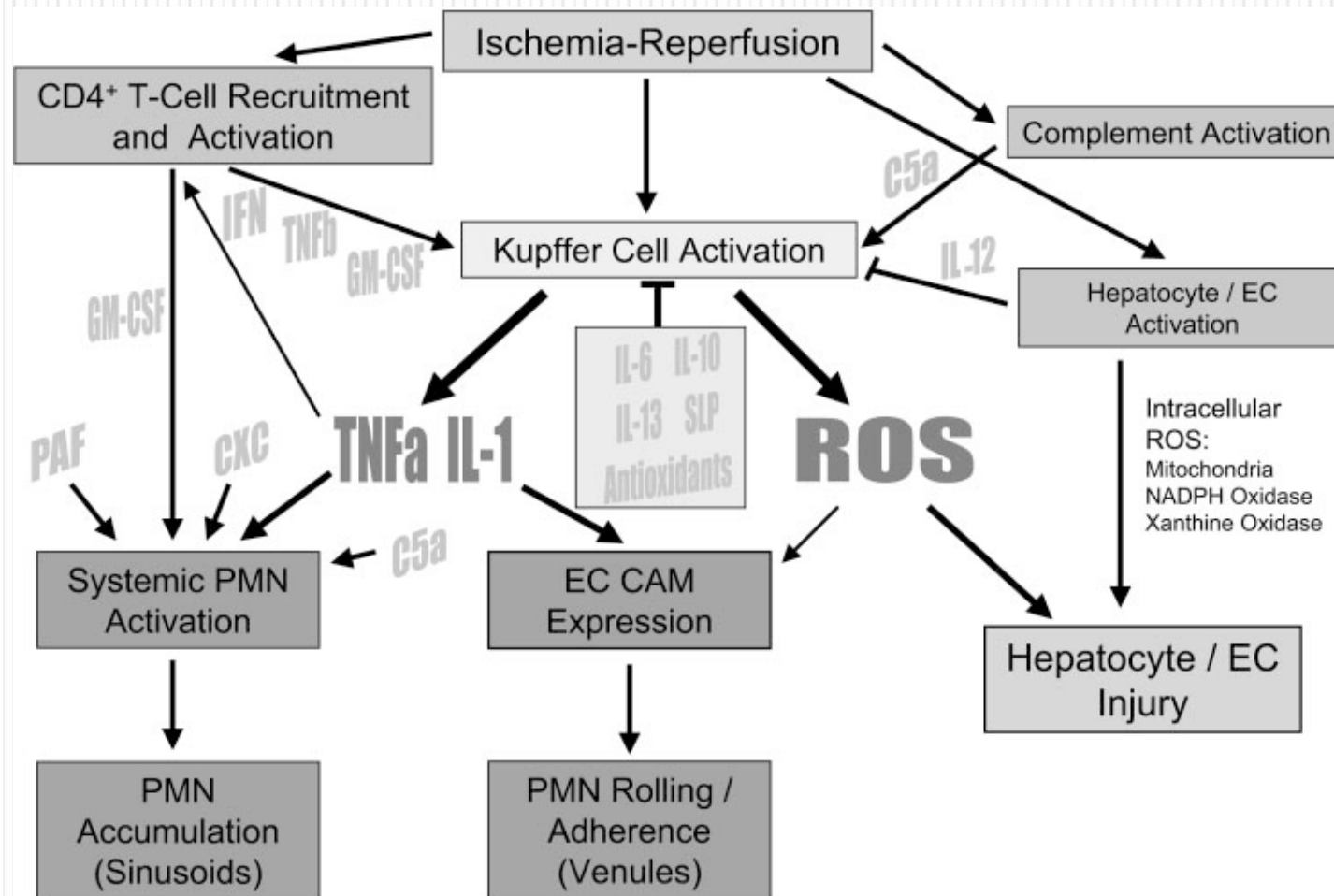
- % neutrophilů BAL donor
- stupeň poškození oxygenace štěpu
- rozvoj těžké časně dysfunkce štěpu
- časná mortalita příjemce



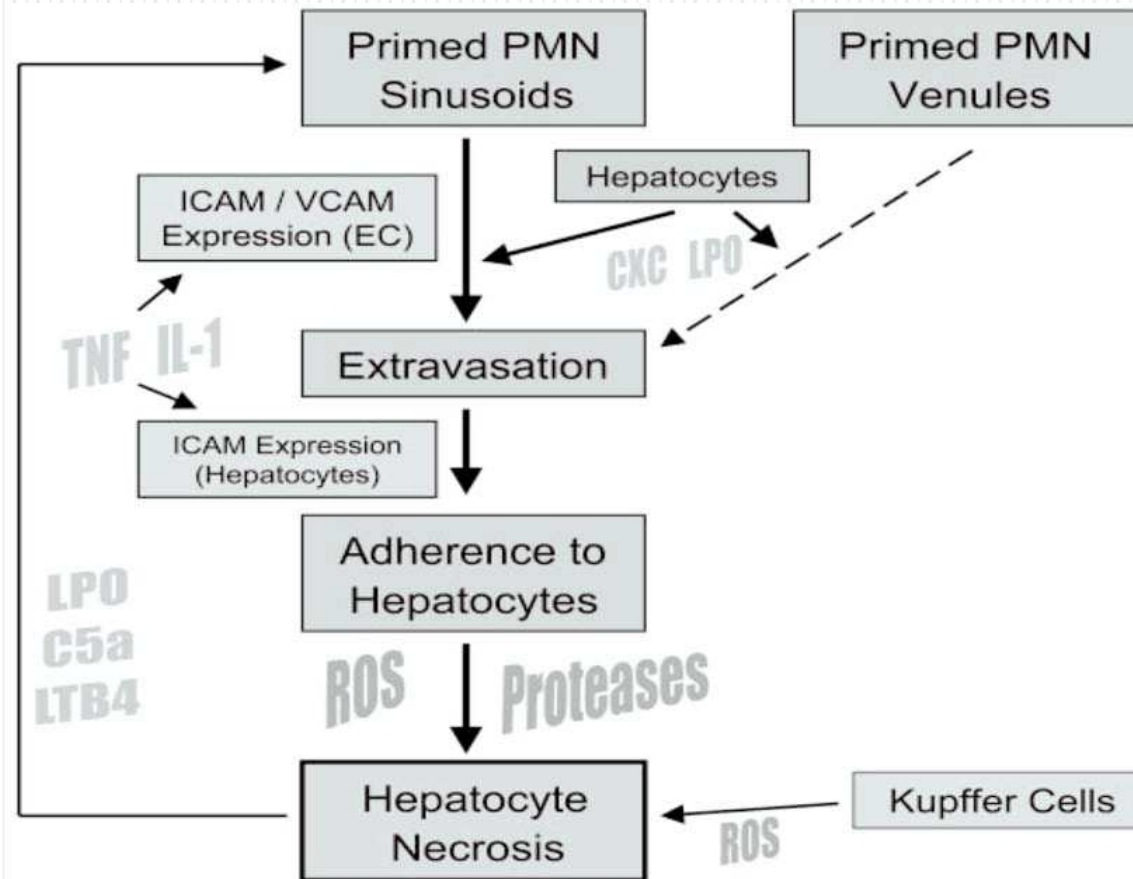
Ischemicko – reperfuční poškození



Post ischemicko – reperfuční poškození (časná fáze 3 – 6 hodin)



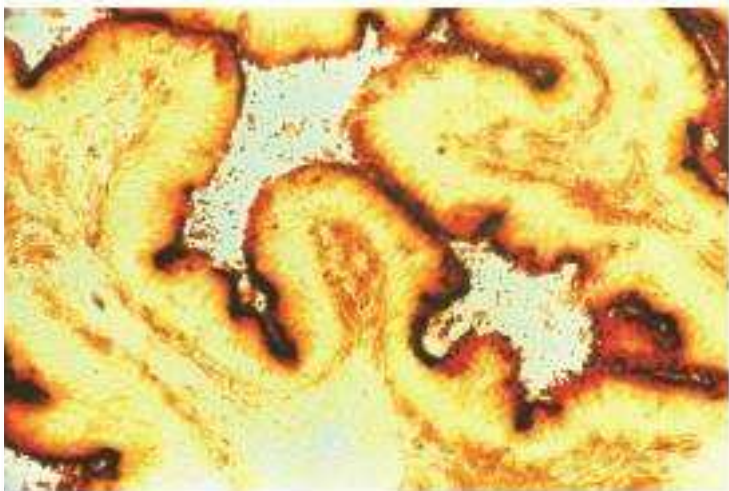
Post ischemicko – reperfuční poškození (pozdní fáze > 6 hodin)



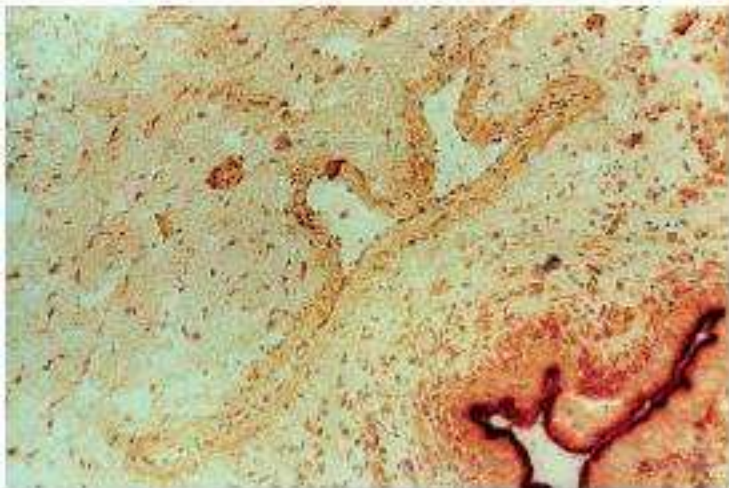
Jaeschke et al, Am J Physiol, 2003

Játra

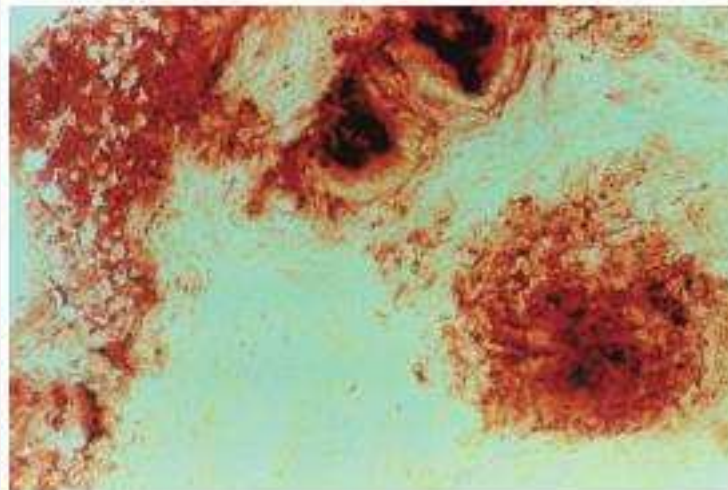
- Obecně považována za rezistentní ke změnám během smrti mozku
- Vazokonstrikce a přechodná ischemie
- Aktivace endotelu a zánětlivá odpověď (cytokiny)
- Narušení výstelky sinusoidů
- Deplece glykogenu, ↓jaterní sinusoidální perfuze
- Rozsah reperfuzního poškození je proporcionální době studené ischemie
- Edém sinusoidálních bb
- Buněčná smrt



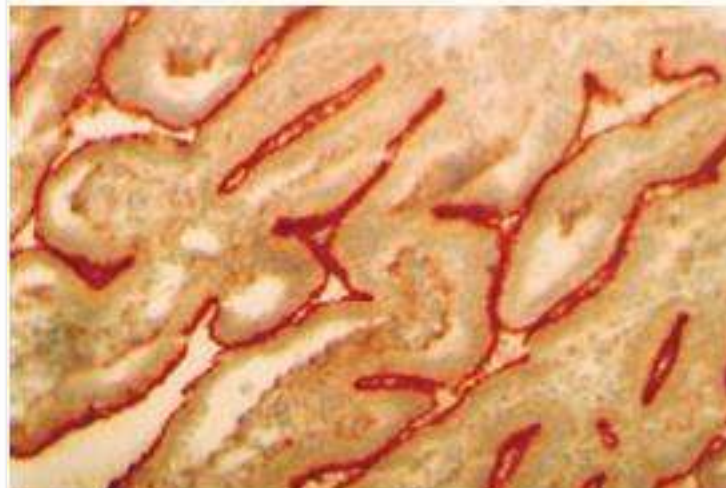
imunohistochemický obraz: játra dárce se zachovaným epitelem ŽC



imunohistochemický obraz: játra dárce, střední poškození epitelu



imunohistochemický obraz: těžké poškození epitelu



imunohistochemický obraz: játra živého příjemce (aminopeptidáza M)

This study shows that brain death induces alterations in the donor liver that make it more sensitive to preservation/reperfusion injury than livers from donors without brain death. The mechanism of injury to the liver caused by brain death is not known. Because most livers used clinically for transplantation come from brain-dead donors, it is possible that poor function of these livers is due to the intrinsic condition of the donor organ, more than the quality of the preservation. Methods to treat the brain-dead donor to improve the quality of the liver may be needed to allow better preservation of the organ and to give better outcome after liver transplantation.

**Donor Brain Death Reduces Survival After Transplantation in Rat
Livers Preserved for 20 Hr¹. Transplantation: 2001,72 :1632-1636**

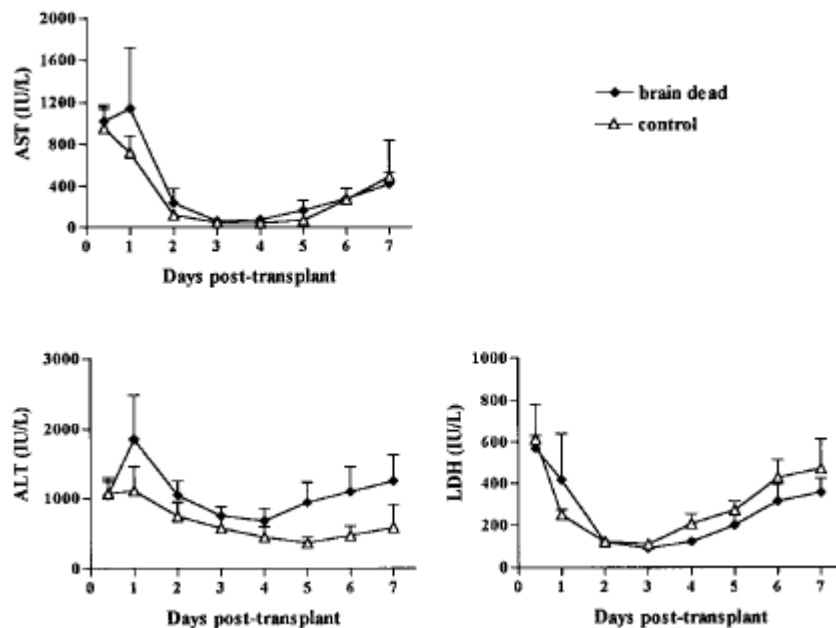
BRAIN DEATH DOES NOT AFFECT HEPATIC ALLOGRAFT FUNCTION AND SURVIVAL AFTER ORTHOTOPIC TRANSPLANTATION IN A CANINE MODEL^{1,2}

PHILIPPE COMPAGNON, HONGBING WANG, SUSANNE L. LINDELL, MARY S. AMETANI, MARTIN J. MANGINO, ANTHONY M. D'ALESSANDRO, AND JAMES H. SOUTHARD³

Department of Surgery, Division of Transplantation, University of Wisconsin, Madison, WI 53792

TRANSPLANTATION

Vol. 73, 1218-1227, No. 8, April 27, 2002



No difference in term of

- Liver dysfunction in the donor
- Post transplant liver function
 - . peak AST/ALT/LDH
 - . coagulation profiles
 - . metabolic parameters
- Post transplant recipient survival

- **Je prokázán příznivý účinek steroidů podaných kadaveróznímu dárce s prokázanou smrtí mozku před vynětím orgánu. Léčba dárce steroidy vedla k potlačení exprese prozánětlivých cytokinů na hodnoty nalézané u živých dárců.**

Kuecuk O, Mantouvalou L, Klemz R, et al. Significant reduction of proinflammatory cytokines by treatment of the brain-dead donor. Transplantation Proceedings 2005; 37: 387-388

- **Vysokou citlivost žlučových cest na ischemické poškození potvrzuje zvýšený výskyt biliárních komplikací a ischemické cholangiopathie po OLT ve štěpech odebraných dárce se srdeční zástavou - non-heart beating donors.**

Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. Transplantation 2003; 75: 1659-1663.

Porucha hemostázy a TT

- Uvolnění tkáňového tromboplastinu - aktivace koagulace v souvislosti s disrupcí endoteliálních povrchů
- Diseminovaná intravaskulární koagulopatie až u 28 % dárců orgánů se smrtí mozkového kmene
- Hypotermie - ztráta hypotalamické kontroly Produkce tepla je snížena následkem propadu metabolismu a ztráty svalové aktivity. Současně ztráta tepla vlivem výrazné periferní dilatace

Plicní změny

- Plicní dysfce po Tx souvisí častěji s jinými příhodami než smrt mozku (aspirace, kontuze...)
- Mozkovou smrtí navozené poškození:

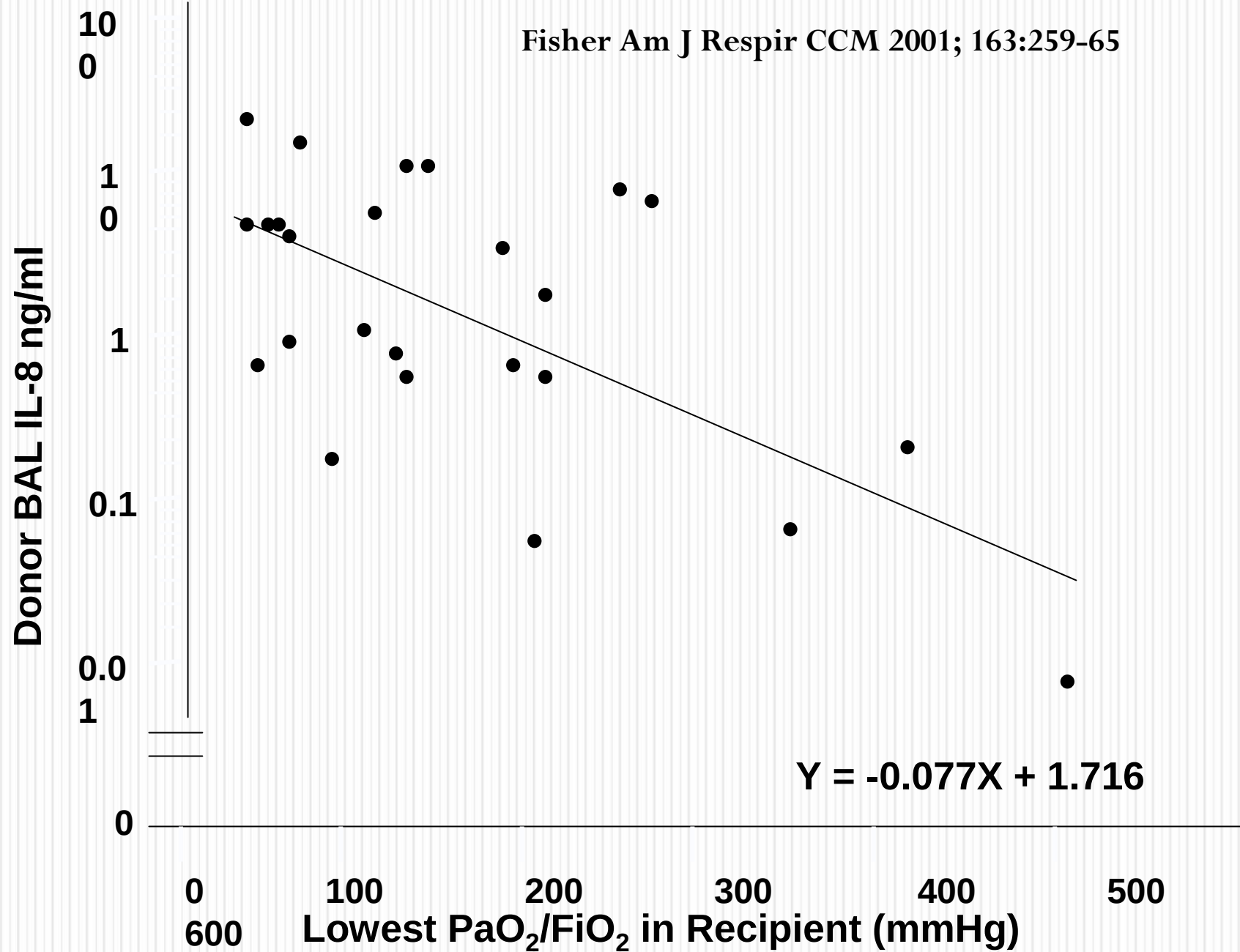
neurogenní plicní edém a zánět plic

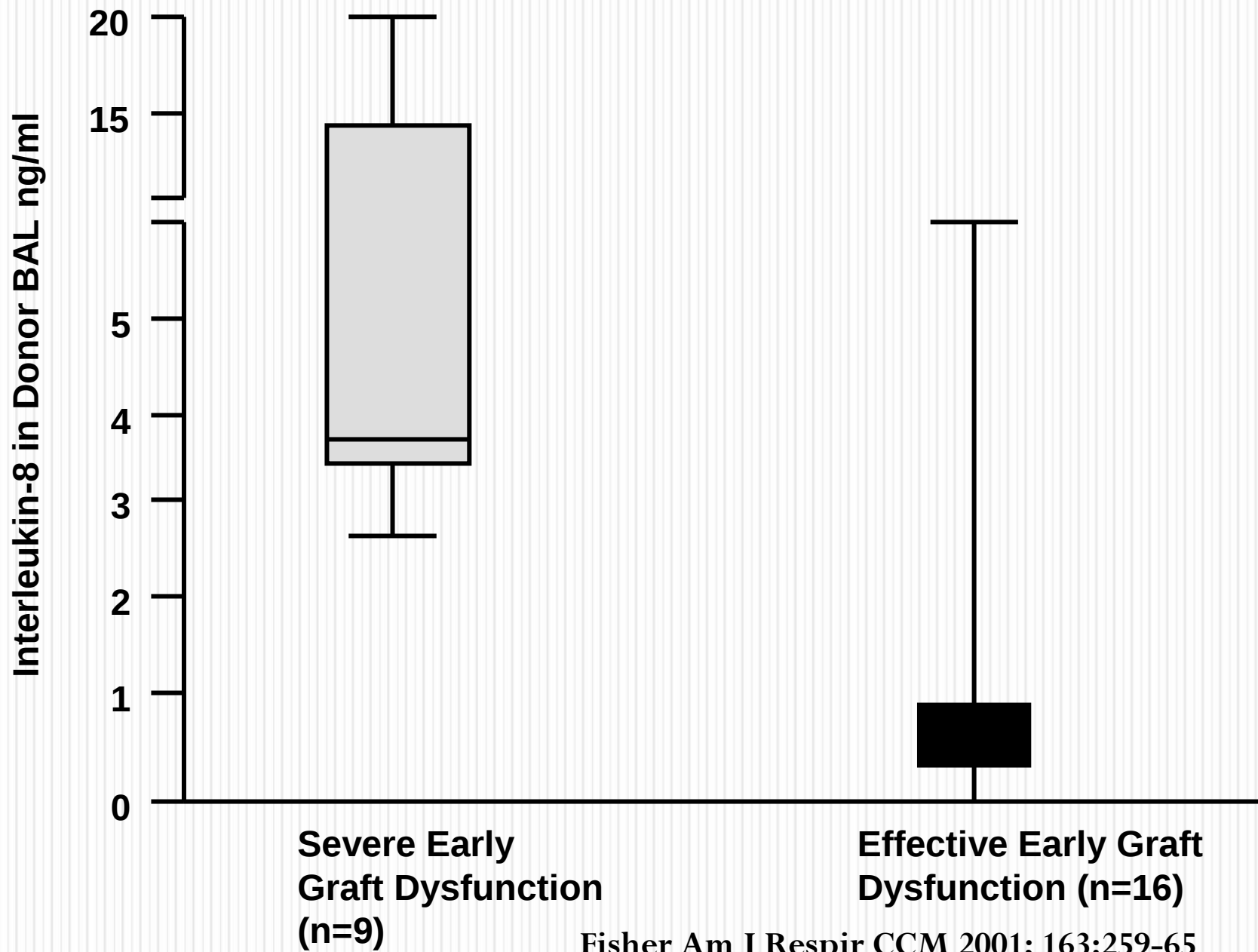
$\uparrow \text{LAP} + \text{AP} \rightarrow \uparrow \text{plicní kapilární tlak}$

Plicní edém:

$\uparrow \text{hydrostatický tlak} + \text{strukturální poškození endotelu}$

Fisher Am J Respir CCM 2001; 163:259-65







Fisher Am J Respir CCM 2001; 163:259-65

Cíl péče o dárce orgánů po smrti mozku

- zajištění hemodynamické stability a homeostázy vnitřního prostředí
 - udržení adekvátní perfuze orgánů použitelných pro transplantaci
- = **optimalizace funkce orgánů pro budoucího příjemce**

Zásady péče o dárce orgánů

Změna terapie

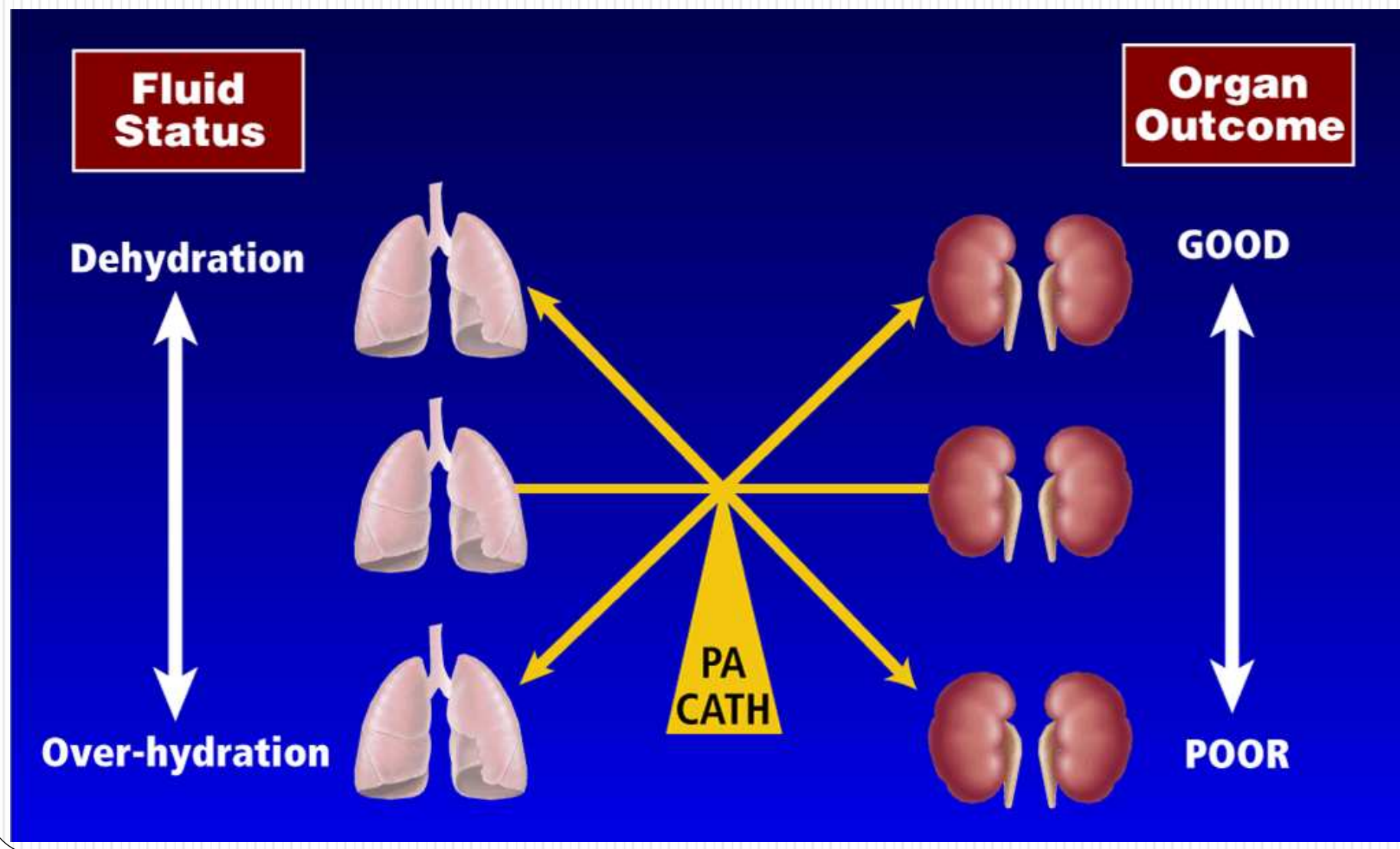
resuscitace mozku



ochrana orgánů dárce

- Stabilizace hemodynamiky
- Dostatečná oxygenace
- Udržování normotermie
- Elektrolytová, vodní a acidobazická rovnováha

Kontroverze v péči o funkci orgánů



Cíle optimální terapie

pravidla stovek:

Systolický TK	> 100 mmHg
Tepová frekvence	< 100/min
PaO ₂	> 100 mmHg
Diuréza	> 100 ml/hod
Hb	100 g/l
Teplota	100 F (nad 35°C)
SVR	< 1000 dyn.s.cm ⁻⁵
CVP < 10mmHg	PCWP < 10 mmHg

Standardní péče

- Revize předchozích ordinací
- Úprava nastavení ventilátoru
- Péče o DC
- Vazoaktivní látky + tekutinová terapie
- Udržování TT nad 36,5°C
- Kontrola lab. hodnot: biochemie, KO, koagulace
- Mb screening + ATB
- Krevní skupina, kontrola EKG, RTG S+P

Doporučená terapeutická opatření

- Korekce hypertenze/hypotenze
- UPV, péče o DC
- Udržování TT
- Úprava anémie
- Terapie koagulopatie
- Korekce hormonální dysbalance

diabetes insipidus: adiuretin(desmopresin) 20 ug (2gtt)spray

suplementace thyreoidálních hormonů??

udržování normoglykémie : inzulin

substituce steroidů: HCT 100 mg, metypred 15 mg/kg

Agresivní přístup k farmakologické intervenci u dárce

- Methylprednisolone
- Vasopressin
- Triiodothyronine or L-thyroxine

Non-Hormonal Resuscitation (10,292)

Age $\leq$ 40

3.8 organ/donor

Age > 40

2.5 organ/donor

Hormonal Resuscitation (701)

4.2 organ/donor*

3.1 organ/donor*

- Younger
- Less CVA death
- Less DM/Hypertension
- Lower Creatinine

- Conclusion: An aggressive donor management protocol decreases the number of donors lost as a result of cardiovascular collapse and increases the number of harvested organs per potential donor.

The effect of a protocol of aggressive donor management : Implications for the national organ donor shortage. J Trauma. 2006 61(2):429-33

- The use of these standardized and aggressive donor management protocols has been shown to increase the number of transplanted organs and prevent the number of donors lost due to medical failures.

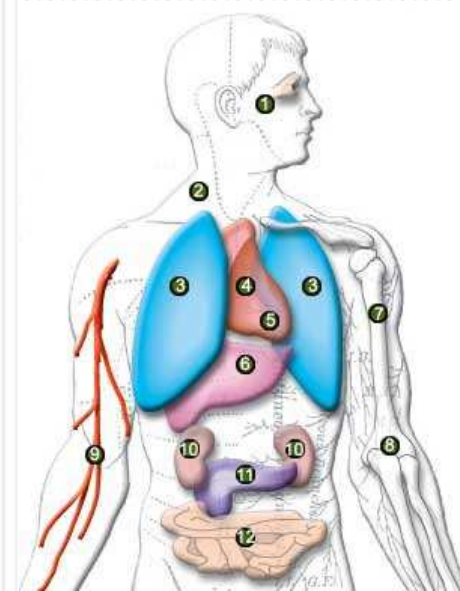
Aggressive organ donor management protocol. J Intensive Care Med. 2008 23(6):367-75

Úspěšný odběr a Tx

- Optimální management dárce
- Chirurgická technika odběru
- Dodržování přípustných časů studené ischemie

SI: doba od počátku promývání orgánu konzervačním roztokem do doby obnovy průtoku krve v orgánu po Tx

**ledviny do 30 hodin, srdce+plíce 4 hod,
játra do 12 hod, pankreas 16hod**



Nová doporučení?

- Zásady komplexní resuscitační péče s přihlédnutím na specifika – patofyziologie mozkové smrti
- Hormonální suplementace??
- Je možné zlepšení tkáňové perfuze a omezení reperfuzního poškození tx orgánu??

aprotinin, glutathion, blokátory Ca kanálů,
atriální natriuretický faktor, odližeče volných radikálů
(alopurinol) standard - konzervace plic iv infuzí PGE1
(zlepšení výměny plynů v opičím modelu)

- **Specifické zásahy proti systémovým změnám, protektivní strategie**

Závěr

- Systémové fyziologické změny, nastávající v průběhu a po smrti mozkového kmene, postihují všechny orgány vhodné pro transplantaci
- Časný a agresivní hemodynamický management a hormonální podpora mohou pozdržet a dočasně zvrátit hemodynamickou nestabilitu a metabolický rozvrat

Děkuji za pozornost

