

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichte der klinischen Transplantation von Herz und Niere

Im Jahr 1902 führte Ullmann in Wien die erste Nierentransplantation durch (Ullmann). Er implantierte dabei das Spenderorgan an die Halsgefäße eines Hundes, wobei er für die Gefäßverbindungen kleine Magnesiumröhrchen verwendete. Allerdings gingen die Nieren seinerzeit noch schnell an einer – damals noch nicht als solcher erkannten – Abstoßungsreaktion zugrunde. Im Jahr 1905 erfolgte dann die erste Herztransplantation durch Carrel und Guthrie in Chicago (Carrel, Abb.1). Dabei sollte jedoch nicht die Transplantation sondern die Leistungsfähigkeit ihrer Anastomosentechnik erprobt werden, für die der Gefäßchirurg Carrel 20 Jahre später dann auch mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Allerdings erkannte auch Carrel nicht die immunologische Reaktion des Empfängers als Ursache für den Untergang seiner Transplantate nach bereits wenigen Stunden, sondern ging von einer durch fehlende Asepsis induzierten Blutgerinnselbildung aus. So blieb es dann Mann, der Anfang der 1930er Jahre mit dem heterotopen Halsherz arbeitete und dessen Transplantate bis zu 8 Tagen überlebten, vorbehalten, die Abstoßung als das Problem zu erkennen, welches eine klinische Anwendung der Organtransplantation auch zu diesem Zeitpunkt noch unmöglich machte (Mann).



Abb.1: Alexis Carrel, der im Jahre 1905 die erste, noch experimentelle Herztransplantation beim Hund durchführte. Es handelte sich um eine heterotope Transplantation an die Halsgefäße, um die Anastomosentechnik zu erproben, für die er 20 Jahre später mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde.

Während des 2. Weltkrieges beschäftigte sich Medawar mit der Hauttransplantation, um die Brandverletzungen von Piloten besser behandeln zu können. In Fortsetzung der von Holman in den 1920er Jahren durchgeführten Arbeiten zeigten Medawars Untersuchungen die hohe Spezifität von Abstoßungsreaktionen (Holman, Medawar). Im weiteren gelang es ihm zwar, bei Inzuchtmäusen durch vorangehende Hauttransplantationen eine Toleranz des Empfängers gegen den Spenderstamm zu induzieren, dies konnte jedoch für die klinische Situation keine Lösung sein, wenngleich bis heute – vor allem im Rahmen der Untersuchungen zur Xenotransplantation – an Protokollen zur Toleranzinduktion gearbeitet wird (Cooper, Kaufmann).

Über die erste klinische Nierentransplantation im Jahre 1946 berichteten Hufnagel, Hume und Landsteiner, wobei sie eine Spenderniere an den Unterarm einer akut niereninsuffizient gewordenen, jungen Patientin anschlossen (Moore). Die Patientin konnte so gerettet werden, da sich ihre eigene Niere innerhalb von 48 Stunden erholte, bevor der Graft durch die Abstoßung zerstört wurde. Im Jahr 1953 erfolgte die erste Nierentransplantation nach Lebendspende, die jedoch letztlich ebenso scheiterte, wie alle weiteren Versuche, die



Abb.2: Der Ingenieur und Transatlantikflieger Charles Lindbergh (links) und der wegen seiner genialen Ideen, die oft seiner Zeit weit voraus waren, als „Jules Verne der Chirurgie“ bezeichnete Alexis Carrel mit der von ihnen bereits Anfang der 1930er Jahre entwickelten Herz-Lungen-Maschine. Das Konzept wurde zwar erst 20 Jahre später von Gibbon klinisch umgesetzt, die Idee war aber bereits damals dem Magazin „Time“ eine Titelseite wert.

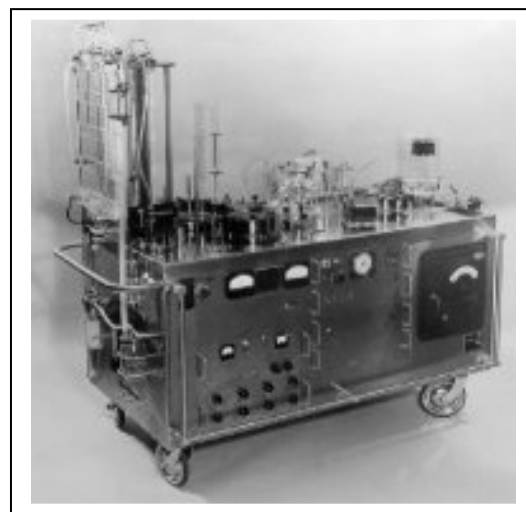


Abb.3: Die von Gibbon entwickelte und im Jahre 1953 erstmals auch klinisch eingesetzte Herz-Lungen-Maschine.

seinerzeit noch ohne Immunsuppression durchgeführt wurden; einzig eine Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen hatte langfristig Erfolg (Anderson). So lautete dann die ernüchternde Bilanz im Jahre 1955, dass „beim derzeitigen Kenntnisstand die (Nieren)transplantation nicht gerechtfertigt erscheint“ (Hume).

Während die Organtransplantation in diesen Jahren stagnierte, wurden im Bereich der Herzchirurgie weitere Voraussetzungen für eine klinische Herztransplantation geschaffen: Hierzu gehört die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation, die zwar Anfang der 1930er Jahre bereits entwickelt, aber in der Klinik erst im Jahre 1953 durch Gibbon eingeführt wurde (Gibbon, Abb.2 und 3), ebenso wie die Entwicklung der chirurgischen Technik der orthotopen Herztransplantation: Shumway, der in diesen Jahren eigentlich an der topischen Hypothermie zur Myokardprotektion arbeitete, berichtete später: „Als die Dauer des Herzstillstandes während unserer Experimente immer länger wurde, begannen wir aus Langeweile die Herzen herauszuschneiden und wieder zu implantieren!“ (Shumway). Tatsache ist, dass diese Versuche des Zeitvertreibs zur Entwicklung der später auch klinisch eingesetzten Technik der Herztransplantation führten.

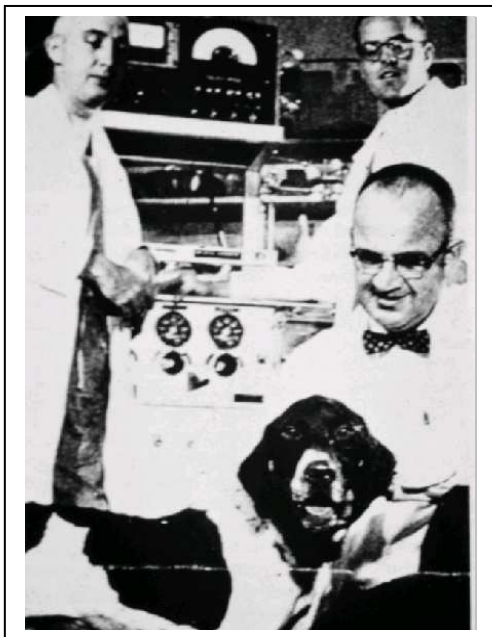


Abb.4: Die Arbeitsgruppe von Shumway (links), Lower und Dong aus Stanford in Kalifornien Anfang der 1960er Jahre mit einem der Hunde, die nach orthotoper Herztransplantation und mit medikamentöser Immunsuppression jahrelang überlebten.

Nachdem sich die Toleranzinduktion als unpraktikabel erwiesen hatte und der Versuch der Immunsuppression mittels Bestrahlung gescheitert war, kam der für die klinische Organtransplantation entscheidende Durchbruch Anfang der 1960er Jahre mit der Etablierung des Konzeptes der medikamentösen Immunsuppression. Nach initialen Versuchen mit 6-Mercaptopurin an Hasen (Schwartz) wurde bei der systematischen Suche nach

strukturanalogen, wirksameren Derivaten das bis heute eingesetzte Azathioprin entdeckt (Hitchings). Im Jahre 1963 wurde von Starzl erstmalig Azathioprin in Kombination mit Kortison eingesetzt und mit dem Antilymphozytenglobulin der erste Vertreter der zytolytischen Antikörper etabliert (Starzl 2x). In diese Zeit (1963) fällt auch die erste Nierentransplantation in Deutschland, die von Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel in Berlin vorgenommen wurde.

Nachdem die medikamentöse Immunsuppression der klinischen Nierentransplantation nun zu einem ersten Durchbruch verhalf, war es in der Herztransplantation erneut die Gruppe um Lower, Dong und Shumway, die 1965 als erste über das Langzeitüberleben von orthotop transplantierten Hunden berichten konnte (Lower, Abb.4). Der erste klinische Versuch schien nur noch an der ethischen Frage zu hängen, wer als Spender eines Herzens in Betracht käme. So war es trotz der jahrelangen experimentellen Vorarbeiten der Gruppe um Shumway in Stanford, Kalifornien, nicht vergönnt die erste klinische Transplantation durchzuführen: Am 3. Dezember 1967 wurde die weltweit erste Herztransplantation in Kapstadt vorgenommen. Der südafrikanische Chirurg Christiaan Barnard übertrug dem 50jährigen Louis Washkanski ein Herz einer jungen Frau, die bei einem Verkehrsunfall zu Tode kam (Barnard, Abb.5 und 6). Wenige Wochen später wurde dann auch die erste Herztransplantation in Stanford durchgeführt, die erste Herztransplantation in Deutschland erfolgte 1969 von Fritz Sebening und Werner Klinger in München.

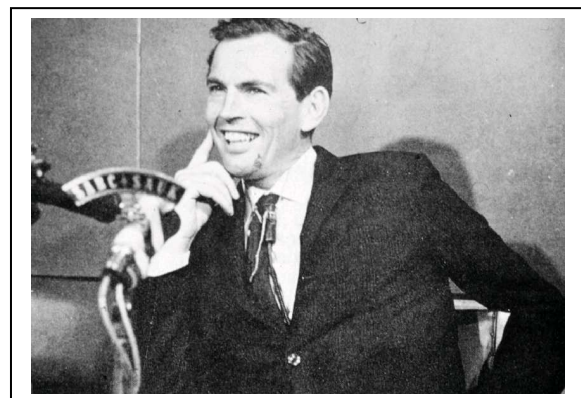


Abb. 5 und 6: Der Chirurg Christiaan Barnard während der Visite bei dem Patienten Louis Washkanski, der im Dezember 1967 als erster Patient überhaupt ein Herz transplantiert bekam (links). Barnard wurde durch diese Operation zum wohl bekanntesten Arzt unserer Zeit (rechts).

In den späten 1960er Jahren wurden über 100 Herztransplantationen in mehr als 22 Ländern vorgenommen, jedoch fast immer ohne langfristigen Erfolg. Die meisten Patienten starben in den ersten vier Monaten nach dem Eingriff an Abstoßungen oder Infektionen. Erst nach

Einführung des Cyclosporin A in den 1980er Jahren zunächst in die Nierentransplantation (Borel, Calne) und wenig später auch in die Herztransplantation (Oyer) konnten auch die Herztransplantations-Programme ausgeweitet werden.

1.2 Aktueller Stand der klinischen Transplantation von Herz und Niere

Seit der ersten Nierentransplantation im Jahre 1963 sind in Deutschland mittlerweile über 70.000 Organe übertragen worden, wobei die Nierenverpflanzungen den weitaus größten Teil bilden, gefolgt von Leber- und Herztransplantationen (Abb.7).

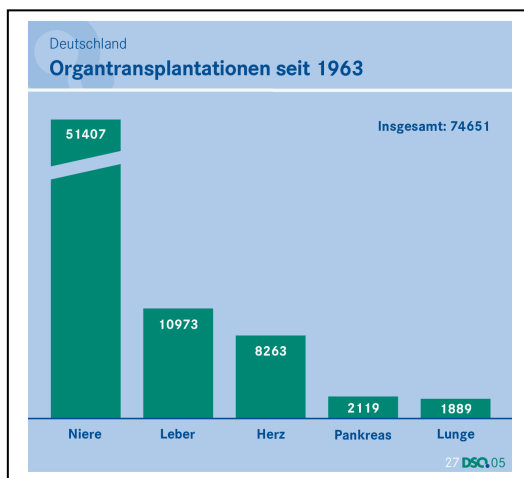


Abb.7: Zahl der Organtransplantationen in Deutschland seit 1963 (Angaben der DSO)

Im Jahr 2004 wurden in Deutschland 1.989 Nierentransplantationen nach postmortaler Organspende an 40 Kliniken durchgeführt. Zur Zeit warten etwa 10.000 der circa 50.000 Dialysepatienten in Deutschland auf ein Spenderorgan (Abb.8). Im gleichen Jahr wurden in Deutschland 398 Herztransplantationen in 24 Kliniken durchgeführt, sowie 756 Patienten zur Transplantation angemeldet (Abb.9).

Diese Zahlen zeigen ein existentielles Problem der Transplantation auf. Obwohl die Transplantation bei terminalem Organversagen zweifelsohne als die Therapie der Wahl anzusehen ist, kann aufgrund des erheblichen und derzeit weiter zunehmenden Mangels an geeigneten Organspendern der Bedarf bei weitem nicht gedeckt werden.

Aus diesem Grund sind in den letzten 15 bis 20 Jahren die Akzeptanzkriterien für Spenderorgane erheblich liberalisiert worden. So galt beispielsweise in den 1970er und 1980er Jahren ein Alter von 35 Jahren als Obergrenze für einen Herzspender (Dong), während mittlerweile bereits etwa 60% der in Europa transplantierten Herzen älter als 35 Jahre sind, weit über 20% älter als 50 Jahre und selbst Herzen im Alter von 65 Jahren und darüber

angeboten und transplantiert werden (ISHLT). Nur aufgrund weitreichender Verbesserungen insbesondere im Bereich der chirurgischen Technik und der Nachsorge nach Transplantation ist es möglich gewesen, die Ergebnisse der Transplantation dabei nicht zu beeinträchtigen (Loebe, Blanche, Drinkwater).

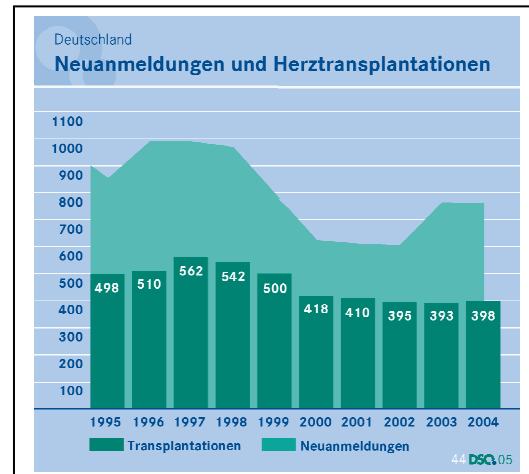
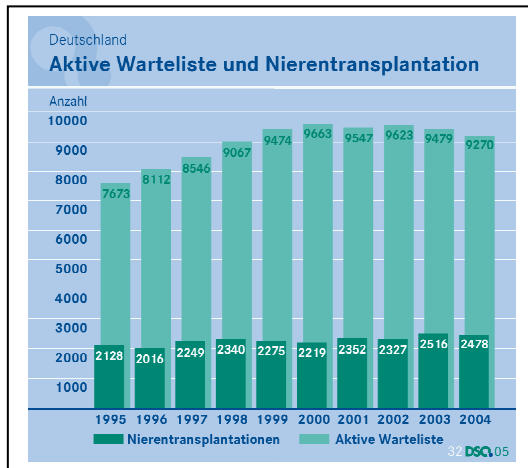


Abb. 8 und 9: Diskrepanz zwischen der Zahl der pro Jahr in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen (links) und Herztransplantationen (rechts) einerseits und der Patienten auf der aktiven Warteliste bzw. der Neuanmeldungen für die Warteliste (Zahlen der DSO).

1.3 Organspende

1.3.1 Gesetzliche Regelung der Organspende

Transplantationen sind nur möglich, wenn Menschen sich zu Lebzeiten mit der Organspende auseinandersetzen, dazu eine persönliche Entscheidung treffen, diese schriftlich festhalten und mit ihren Angehörigen sprechen. Ist der Wille des Verstorbenen nicht bekannt, so müssen stellvertretend die Angehörigen nach dem mutmaßlichen Willen des Toten entscheiden.

Die Voraussetzungen sind neben der Einwilligung des Verstorbenen oder – stellvertretend – seiner Angehörigen, dass der Tod zuvor durch vollständigen, irreversiblen Ausfall der gesamten Gehirntätigkeit (Hirntod) eingetreten sein muss. Er muss dabei von zwei unabhängigen erfahrenen Ärzten nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Hirntod-Diagnostik festgestellt worden sein.

Bestimmte Organe oder Organteile können bereits zu Lebzeiten gespendet werden. So kann ein gesunder Mensch mit guter Nierenfunktion eine Niere spenden, ohne Beeinträchtigungen

durch das Fehlen des Organs befürchten zu müssen. Eine Lebendspende muss jedoch sorgfältig überdacht werden, da der Eingriff für den Spender ein medizinisches Risiko darstellt, wenn auch insbesondere bei der Niere ein geringes. Auch dürfen Zwang, psychische Abhängigkeit oder finanzielle Anreize keine Rolle spielen. Durch das Transplantationsgesetz wird sichergestellt, dass eine Lebendspende nur auf freiwilliger Basis erfolgt. So sind Lebendspenden nur unter nahen Verwandten und einander persönlich eng verbundenen Personen zulässig. Die Zahl der Lebendspenden hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

1.3.2 Organisatorischer Ablauf der Organspende

Wenn bei einem Patienten der Verdacht auf einen Hirntod gestellt werden muss, ist das Krankenhaus gesetzlich verpflichtet, dies einer der Organisationszentralen der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zu melden. Im weiteren muss dann – unabhängig von der Organspende – der Hirntod entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer festgestellt werden. Dies hat durch zwei erfahrene, unabhängige Ärzte zu erfolgen, die gegebenenfalls durch die DSO vermittelt werden können. Nach Feststellung des Hirntodes ist die Frage der Einwilligung zu klären, wozu bei Nichtvorliegen einer Spendererklärung die Angehörigen befragt werden müssen. Bei einem Ja zur Organspende wird der Spender bei Eurotransplant zur Vermittlung der Organe an geeignete Empfänger gemeldet, wobei dies nach einem ebenfalls von der Bundesärztekammer vorgegebenen Allokationsalgorithmus zu erfolgen hat. Hierzu werden Eurotransplant auch die Ergebnisse einer Vielzahl von transplantationsrelevanten Untersuchungen übermittelt. Stehen die Empfänger fest, wird vom Koordinator vor Ort und den an der Multiorganentnahme beteiligten Transplantationszentren ein Zeitplan für Anreise und Entnahme aufgestellt. Nach der Organentnahme wird der Leichnam vom Chirurgen verschlossen, um den Leichnam aufbahnen und ohne Verzögerung bestatten zu können.

1.4 Pathophysiologie und Feststellung des Hirntodes

Während das Therapieziel vor der Feststellung des Hirntodes darin bestand, eine residuale Hirnfunktion zu erhalten oder zu verbessern, besteht das Therapieziel danach darin, die Funktion der für eine Transplantation in Frage kommenden Organe zu optimieren. Beim Hirntod treten eine Reihe von pathophysiologischen Veränderungen auf, die die vitale Funktion der übrigen Organe gefährden. Nur die genaue Kenntnis dieser Veränderungen

ermöglicht ein geeignetes Management des Organspenders (McLean, Smith, Novitzky), welches notwendig ist, um möglichst viele Organe in guter Qualität transplantieren zu können.

1.4.1 Pathophysiologie des Hirntodes

In den meisten klinischen Situationen erleidet ein Patient den Hirntod durch intrakranielle Blutung – spontan nach Ruptur eines intrakraniellen Gefäßes/Aneurysmas oder nach Schädel-Hirn-Trauma – mit konsekutivem Anstieg des Hirndruckes. Dies führt neben der blutungsbedingten Raumforderung per se zu einer weiteren ischämisch bedingten, ödematösen Schwellung des Gehirns. Dabei wird der Hirnstamm durch das Foramen magnum gedrückt, wodurch es zur Kompression von basalen und parenchymalen Arterien mit daraus folgendem Gewebsuntergang kommt. Je nach der betroffenen Region des Hirnstammes kommt es zu unterschiedlichen pathophysiologischen Auswirkungen. Ist nur die Pons betroffen, so kommt es zunächst zu einer gemischten vagalen und sympathischen Stimulation, der sogenannten Cushing-Reaktion. Diese ist durch Bradykardie, Hypertonie und einer unregelmäßigen Atmung charakterisiert. Wenn die Ischämie weiter bis zur Medulla fortschreitet, werden vagale und cardiomotorische Nuclei erreicht und es resultiert eine ungezügeltere, da rein sympathische Stimulation. Letztlich kommt es zu einem progressiven Verlust der spinalen sympathischen Bahnen, d.h. einer kompletten sympathischen Denervierung. Verschiedene funktionelle Komponenten der Hypophyse und des hypothalamischen Regelsystems können ebenso durch die sich ausbreitende Ischämie erfasst werden, wodurch eine Reihe hormonell-homöostatischer Kontrollmechanismen ausfallen.

Dies erklärt auch, warum unterschiedliche Ätiologien des Hirntodes unterschiedliche somatische Effekte zur Folge haben können. So führt beispielsweise ein langsamer Anstieg des intrakraniellen Druckes zu weniger ausgeprägten myokardialen Veränderungen und die Wahrscheinlichkeit einer Herzschiädigung ist geringer als bei einem plötzlichen Anstieg des Hirndruckes (Shivalkar).

Kardiovaskuläre Veränderungen

Die sympathische Stimulation, die den Untergang des Hirnstammes begleitet führt zu einer maximalen Ausschüttung endogener Katecholamine. In tierexperimentellen Untersuchungen

zum Hirntod stiegen die Serumkonzentrationen von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin um 800%, 700% beziehungsweise 100% an (Chen) und diese Werte scheinen den klinisch beobachteten Werten zu entsprechen (Powner). Dieser „Katecholamin Sturm“ führt zu einer maximalen Vasokonstriktion mit massivster arterieller Hypertonie sowie zu einer ausgeprägten Tachykardie, was den myokardialen Sauerstoffbedarf massiv steigert. Der hohe intrakavitäre Druck des linken Ventrikels und die Konstriktion selbst der Koronargefäße ohne gleichzeitige Steigerung des Sauerstoffangebotes führen zu subendokardialen Myokardnekrosen. Eine ischämisch bedingte Papillarmuskeldysfunktion kann bis zur hochgradigen Insuffizienz der Mitralklappe führen. Diese Vorgänge erklären, warum nach dem Hirntod myokardiale Schäden bei zuvor völlig gesunden jungen Menschen zu beobachten sind. Die strukturellen Schädigungen bestehen in Myozytolysen, Kontraktionsbandnekrosen, subendokardialen Einblutungen, Ödembildung und interstitieller mononukleärer Zellinfiltrationen (Shivalkar). Dass nicht nur wenige, sondern die meisten Herzen nach Hirntod von diesen Vorgängen betroffen sind, zeigt die Untersuchung von Baroldi et al., die bei Hirntoten in 89% der Fälle Kontraktionsbandnekrosen fanden (Baroldi). Die Ausprägung des Schadens scheint dabei in erster Linie mit dem zeitlichen Ablauf des Hirntodes zu korrelieren.

Nach dieser initialen Phase von intensiver autonomer Aktivität folgt eine zweite Phase mit Verlust des Sympatikotonus mit ausgeprägtem Abfall des totalen peripheren Widerstandes. Dieser Widerstandsverlust ist für die fast immer zu beobachtende Kreislaufinstabilität des Hirntoten in der Regel bedeutender, als die oben beschriebenen myokardialen Schäden, so dass nahezu jeder Organspender früher oder später eine periphere Kreislaufunterstützung in Form von Noradrenalin benötigt. Um zu klären, ob und in welcher Ausprägung bei einem bestimmten Spender neben der peripheren Kreislaufinsuffizienz auch eine relevante myokardiale Schädigung vorliegt, ist daher eine differenzierte invasive Diagnostik sowie eine Echokardiografie erforderlich.

Im Elektrokardiogramm (EKG) finden sich beim Hirntoten eine Reihe von pathologischen Befunden wie Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle, atriale und ventrikuläre Arrhythmien, sowie Überleitungsstörungen. Diese sind multifaktorieller Genese und reflektieren den Verlust des Vagotonus, eine sympathische Überaktivität, myokardiale Ischämie und/oder Elektrolytveränderungen.

Pulmonale Veränderungen

Eine pulmonale Dysfunktion ist nach Hirntod aufgrund der hohen Inzidenz von respiratorischen Komplikationen, die mit schweren Schädel-Hirnverletzungen einhergehen, nicht ungewöhnlich (Bratton). Hierzu gehören Pneumonie, Aspiration, neurogenes Lungenödem sowie bei Polytraumatisierten die Lungenkontusion. Auch führt die oben beschriebene ischämische Mitralklappeninsuffizienz während des Katecholaminsturmes durchaus zu linksatrialen Drucken von bis zu 90 mmHg, was zweifelsohne ebenfalls zur Entwicklung eines Lungenödems und/oder Endothelschadens beitragen kann. Letztlich werden in der neurochirurgischen Intensivmedizin vor Eintritt des Hirntodes hohe Sauerstoffkonzentrationen und Beatmungsdrucke eingesetzt, wodurch eine potenzielle Spenderlunge durch Sauerstofftoxizität und Barotrauma bereits beeinträchtigt werden kann.

Endokrine Veränderungen

Durch den Untergang der vorderen und hinteren Hypophyse im Rahmen des Hirntodes kommt es zu einer Reihe endokriner Störungen. Bei etwa 80% der Hirntoten kommt es zu einer schnellen Depletion von Antidiuretischem Hormon (ADH) mit Entwicklung eines Diabetes insipidus (Chen). Dieser ist charakterisiert durch überschießende Diurese, Hypovolämie, Hyponatriämie und Hypoosmolalität. Durch das fehlende Thyroideastimulierende Hormon (TSH) kommt es zu einem Abfall des freien Trijodthyronins (T3) (Chen, Powner²). Dies kann zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Funktion führen, und es gibt Hinweise darauf, dass die Substitution des freien T3 wieder zu entsprechenden Verbesserungen führt, wenngleich die Daten hier widersprüchlich sind (Novitzky, Wheeldon, Randall). Auch der durch den Abfall des ACTH bedingte Mangel an Kortison kann zur kardiovaskulären Instabilität beitragen, weshalb die Spender in der Regel auch eine entsprechende Substitution erhalten.

1.4.2 Feststellung des Hirntodes

Gesetzliche Regelung

Das Transplantationsgesetz (TPG) schreibt in § 3 Absatz 1 die Feststellung des Todes als

Voraussetzung für die Organentnahme nach Regeln vor, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen. Die entsprechenden Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes, die Verfahren und Ablauf genau festlegen, werden von der Bundesärztekammer erstellt.

Das Gehirn ist übergeordnetes Steuerorgan aller elementaren Lebensvorgänge. Mit seinem Tod ist auch der Mensch in seiner Ganzheit gestorben. Als Hirntod wird der Zustand der irreversibel erloschenen Funktionen des gesamten Gehirns, also des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms, bezeichnet. Dabei werden durch Beatmung und Medikamente Herz- und Kreislauffunktion des Verstorbenen künstlich aufrechterhalten, um die übrigen Organe in einem „transplantablen Zustand“ zu erhalten.

Der Hirntod des Organspenders muss gemäß § 5 TPG von zwei dafür qualifizierten Ärzten unabhängig voneinander festgestellt werden. Sie dürfen weder an der Entnahme noch an der Übertragung der Organe des Organspenders beteiligt sein, noch der Weisung eines beteiligten Arztes unterstehen. Die gesamte Hirntod-Diagnostik muss in einem standardisierten Protokoll zur Feststellung des Hirntodes schriftlich festgehalten werden. Das Protokoll ist Bestandteil der Richtlinien der Bundesärztekammer. Erst wenn das Hirntodprotokoll vollständig ausgefüllt ist, ist der Tod des Menschen festgestellt. Todeszeitpunkt ist der Zeitpunkt der abgeschlossenen Hirntoduntersuchung.

Hirntoddiagnostik

Die Hirntoddiagnostik ist 1997 von der Bundesärztekammer in der dritten Fortschreibung der Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes festgelegt worden. Sie erfolgt nach einem dreistufigen Diagnoseschema:

1. Voraussetzungen
2. Untersuchung klinischer Symptome
3. Nachweis der Irreversibilität

Voraussetzungen

Voraussetzung für die Diagnose des Hirntodes ist der zweifelsfreie Nachweis einer schweren primären oder sekundären Hirnschädigung. Bei primären Hirnschädigungen ist das Gehirn selbst unmittelbar betroffen. Dazu zählen Blutungen, Durchblutungsstörungen, Tumore und Entzündungen des Hirns sowie schwere Schädel-Hirn-Verletzungen. Man unterscheidet zwischen supratentoriellen (im Bereich des Großhirns) und infratentoriellen Schädigungen (im Bereich Kleinhirn/Hirnstamm). Sekundäre Hirnschädigungen betreffen das Gehirn mittelbar über den Stoffwechsel und können Folge beispielsweise eines Kreislaufstillstandes oder einer Vergiftung sein. Vor Beginn der eigentlichen Diagnostik müssen außerdem alle anderen Ursachen für eine tiefe Bewusstlosigkeit des Patienten ausgeschlossen werden. Diese können unter anderem sein: Intoxikation, dämpfende Wirkung von Medikamenten, primäre Unterkühlung, Kreislaufchock, Koma bei endokriner, metabolischer oder entzündlicher Erkrankung.

Untersuchung klinischer Symptome

Wenn der zweifelsfreie Nachweis einer schweren primären oder sekundären Hirnschädigung erfolgt ist und alle anderen Ursachen ausgeschlossen wurden, kann mit der klinischen Untersuchung begonnen werden.

Sie umfasst den gleichzeitigen Nachweis

- einer tiefen Bewusstlosigkeit (Koma)
- des Ausfalls der Spontanatmung (Apnoe) sowie
- des Ausfalls aller Hirnstammreflexe (Hirnstammreflexie)

Der Nachweis der Hirnstammreflexie erfolgt durch Prüfung von fünf verschiedenen Reflexmustern, welche die Funktion des Hirnstamms auf unterschiedlichen anatomischen Ebenen repräsentieren, nämlich

- die Pupillenreaktion
- die okulozephalen Reflexe
- den Hornhautreflex
- Schmerzreaktion im Gesicht und
- der Tracheal- und Pharyngealreflex

Nachweis der Irreversibilität

Abschließend muss die Irreversibilität der klinischen Ausfallsymptome nachgewiesen werden. Dies kann durch apparative Zusatzuntersuchungen oder durch eine wiederholte klinische Untersuchung nach einem angemessenen Beobachtungszeitraum erfolgen.

Apparative Untersuchungsverfahren erbringen entweder den elektrophysiologischen Nachweis des Funktionsverlusts des Gehirns oder weisen einen Stillstand der Hirndurchblutung nach. Dies erfolgt durch

- EEG-Untersuchung
- Untersuchung der akustisch evozierten Potentiale (AEP) und der somatosensibel-evozierten Potentiale (SEP)
- Doppler-Sonografie
- Perfusionsszintigrafie
- Angiografie

Der Nachweis der Irreversibilität kann bei primär supratentorieller Hirnschädigung auch ohne den Einsatz apparativer Zusatzuntersuchungen erbracht werden. Dazu werden die beschriebenen Untersuchungen der klinischen Symptome nach einem festgelegten Beobachtungszeitraum von beiden Untersuchern wiederholt. Die Dauer der Beobachtungszeit variiert je nach Alter des Patienten und der Art der Hirnschädigung und kann zwischen 12 und 72 Stunden liegen.

1.5 Kriterien zur Beurteilung eines Spenderherzens

Alter und Ischämiezeit

Prinzipiell müssen bei der Beurteilung des Spenderherzens alle erhobenen Parameter gemeinsam, d.h. „integrativ“ betrachtet werden, da sich einzelne Risikofaktoren beim gleichzeitigen Auftreten verstärken. In besonders anschaulicher Weise wurde dies für das Spenderalter und die Ischämiezeit gezeigt (Young). Wie den Nomogrammen von Young et al. zu entnehmen ist, steigt das Transplantationsrisiko mit zunehmendem Spenderalter oder auch mit länger werdender Ischämiezeit zwar zunächst nur langsam an, nimmt dann aber ab einem

„Grenzbereich“ - bei etwa 50 Jahren bzw. etwa 4 Stunden - doch deutlich und exponentiell zu (Abb.10).

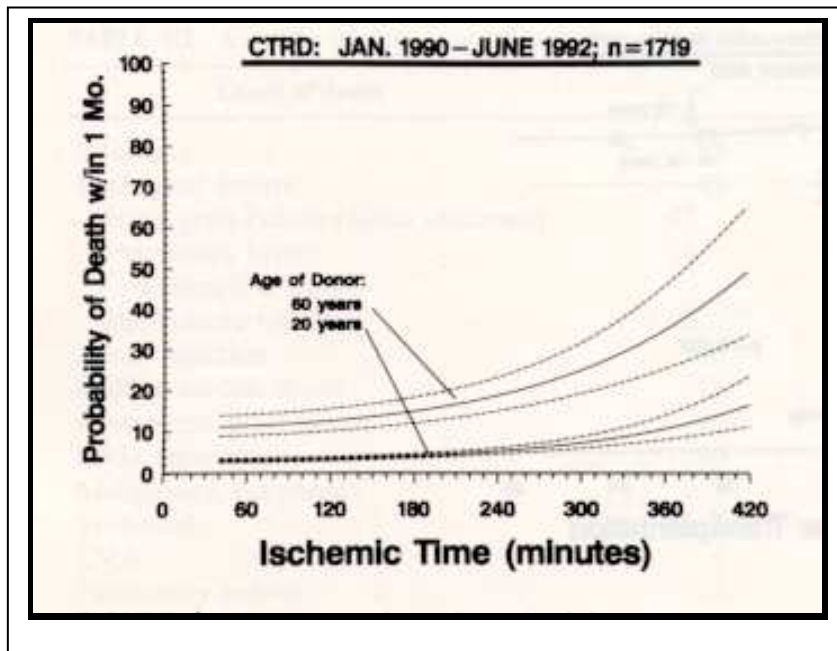


Abb.10: Zusammenhang von Spenderalter, Ischämiezeit und dem Risiko des Empfängers innerhalb eines Monats zu versterben. Die Daten sind der „Cardiac Transplant Registry Database“ der Universität in Birmingham, Alabama, entnommen, welches als das zuverlässigste und nach dem Register der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) als größte gilt (Young).

Treten die beiden Faktoren zusammen auf, erhöht sich das Risiko für den Empfänger „überadditiv“. Dies bedeutet, daß bei einem ohnehin 60jährigen Spender das Risiko nicht nur bereits initial deutlich höher ist als bei einem 20jährigen, sondern daß bei dann zusätzlich länger werdender Ischämiezeit der exponentielle Anstieg der Risikokurve nicht nur früher einsetzt, sondern auch deutlich steiler verläuft (Abb.10). Somit können bestenfalls Grenzwerte angegeben werden, unterhalb derer es zu keinem bedeutsamen Anstieg des Risikos für den Transplantationserfolg kommt.

Kreislaufparameter und Katecholamintherapie

Wenngleich aufgrund der Literatur für einzelne Kreislaufparameter eine Beurteilung möglich erscheint, müssen die Kreislaufparameter gemeinsam und im Zusammenhang beurteilt werden. Dabei muss der Spender in erster Linie bezüglich der drei beim Organspender am häufigsten auftretenden Kreislaufprobleme beurteilt werden: 1) Die Hypo-/Hypervolämie, die durch den im Rahmen des Hirntod häufig eintretenden Diabetes insipidus (Untergang der Hypophyse) bedingt ist. 2) Das periphere Kreislaufversagen, da es Stunden bis Tage nach Hirntod zu einem zunehmenden Verlust des Sympatikonus mit konsekutiver peripherer Vasoplegie kommt. 3) Das myokardiale Versagen, bedingt durch Vorschädigung des

Spenderherzens, Reanimation, Kontusion bei Thoraxtrauma und/oder die Pathophysiologie des Hirntodes („Katecholamin Sturm“). Eine zur Behandlung einer myokardialen Insuffizienz nötige Katecholamintherapie ist zweifelsohne problematisch (ISHLT, Grauhan¹). Neben der invasiven Messung von arteriellem und zentralvenösem Druck ist daher die Verwendung eines pulmonalen Einschwemmkatheters - sowohl zur Differentialdiagnostik als auch zur Therapieführung des Spenders - unbedingt zu empfehlen.

Elektrokardiogramm

Infarktzeichen und multifokale ventrikuläre Extrasystolen als Zeichen einer bedeutsamen myokardialen Schädigung stellen eine Kontraindikation zur Transplantation dar. Für das Vorhofflimmern und den Schenkelblock trifft dies mit Einschränkungen ebenfalls zu. Da der Hirntod zu sogenannten „unspezifischen Veränderungen“ der ST-Strecke führen kann, ist die Beurteilung dieses EKG-Segmentes schwierig. Elektrokardiografische Zeichen der Hypertrophie sollten unbedingt echokardiografisch abgeklärt werden.

Labor

Hier haben sich vor allem die Bestimmung des Inflammationsmarkers Procalcitonin sowie des Troponin T als Marker einer myokardialen Schädigung als prognostisch bedeutsame Parameter erwiesen (Potapov, Wagner). Dem Serum-Natrium wird vor allem als Maß für die suffiziente Behandlung eines Diabetes insipidus beim Spender und damit der Qualität der Spenderführung im Allgemeinen angesehen.

Echokardiografie

Die Echokardiografie ermöglicht eine zuverlässige Beurteilung der Funktion der Herzklappen, den Nachweis bzw. Ausschluss angeborener Vitien sowie einer myokardialen Hypertrophie und letztlich die Beurteilung der myokardialen Funktion, wenngleich globale und selbst regionale Bewegungsstörungen nach Hirntod durchaus reversibel sein können und daher serielle Befundungen im Abstand von mehreren Stunden erfordern, bevor ein Organ abgelehnt werden sollte (Zaroff).

Koronarangiografie

Für die Beurteilung der Herzkranzgefäße ist die Koronarangiografie auch weiterhin als Goldstandard anzusehen. Sie dient beim Spender somit zum Nachweis/Ausschluß einer vorbestehenden Erkrankung der Koronargefäße, was für die Beurteilung eines Spenderherzens von erheblicher Bedeutung ist (s.a. Punkt 1.6).

1.6 Bedeutung der Koronarangiografie beim Spender für die Herztransplantation

Aufgrund pathologischer Untersuchungen an den Herzen von jungen und gesunden Menschen muss beim Kollektiv der Herzspender, dem sogenannten Spenderpool, von einer Prävalenz der koronaren Atherosklerose - definiert als mindestens 50%ige Stenose in mindestens einem Koronargefäß - von 20% und darüber ausgegangen werden (Mönckeberg, Enos, McNamara, Virmani, Joseph). Bei einer retrospektiven Untersuchung von 1263 Herztransplantationen konnten Grauhan et al. zeigen, dass die Transplantation eines Spenderherzens ohne vorangegangene Koronarangiografie in etwa 7% der Fälle zur versehentlichen Übertragung einer relevanten Koronaratherosklerose (Stenose > 50%) geführt hat (Grauhan²). Dies liegt daran, dass der Chirurg bei der Organentnahme auch flussrelevante Stenosen nicht sicher palpieren kann, da die Koronararterien nicht immer direkt subepikardial liegen, sondern insbesondere in ihrem proximalen Verlauf häufig auch im epikardialen Fett liegen. Ferner konnten Grauhan et al. zeigen, dass die versehentliche Übertragung einer relevanten Koronaratherosklerose mit einem erheblichen Risiko für ein frühes Graftversagen („early graft failure“) einhergeht (Grauhan³). Aus diesem Grund hat die Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG) mittlerweile in ihren Richtlinien für die Beurteilung von Spenderherzen bei Spendern ab dem 40. Lebensjahr eine Koronarangiografie gefordert (Grauhan⁴).

Kontrovers diskutiert wird derzeit die Konsequenz aus einem positiven Befund. Ein Standpunkt ist, dass in dem Wissen um die koronare Herzerkrankung als Risikofaktor jedes Herz mit relevanten atheromatösen Koronarveränderungen abgelehnt werden sollte. Der andere Standpunkt ist, dass unterschieden werden sollte zwischen diffuser Koronarsklerose - die zweifelsohne einen Ablehnungsgrund darstellt - und lokalisierten Veränderungen, die als problemlos revaskularisierbar – mittels Ballondilatation im Rahmen der Angiografie zur

Spenderevaluierung oder mittels Bypassoperation im Rahmen der Transplantation - angesehen werden. Für den zweiten Standpunkt sprechen kasuistische Erfahrungen, die gute mittel- und langfristige Ergebnisse von Transplantationen zeigen, bei denen eine beim Spenderscreening diagnostizierte koronare Atherosklerose simultan revaskularisiert wurde (Musci, Marelli).

1.7 Pathogenese der kontrastmittelinduzierten Nierenfunktionsstörung

Die Pathogenese der durch Röntgenkontrastmittel induzierten Nierenfunktionsstörung ist unklar, aber wahrscheinlich multikausal. Grundsätzlich können systemische und regionale hämodynamische Faktoren und zytotoxische Effekte unterschieden werden. Da intravasal gegebene Röntgenkontrastmittel renal ausgeschieden werden, entsteht eine prolongierte und höherkonzentrierte Wirkung des Kontrastmittels in der Niere. Dabei kommt es zu einer unterschiedlich ausgeprägten und länger anhaltenden Konstriktion der Nierengefäße mit Perfusionsminderung und konsekutiver medullärer Hypoxie (Liss, Liss). Diese ist wahrscheinlich teilweise durch Endothelin vermittelt (Haylor, Newaz), jedoch auch durch Angiotensin beeinflusst (Newaz). Stickoxid (NO), Adenosin und Prostaglandin E1 und E2 vermittelte Vorgänge modulieren diese Effekte (Pflueger, Yao, Koch, Andrade). Dabei werden zytotoxische Effekte durch die vasokonstriktorisch bedingte Hypoxie verstärkt. Ein wichtiger Pathomechanismus erscheint die vermehrte Bildung freier Radikale insbesondere in der vorgeschädigten Niere zu sein (Baliga).

Es ist wichtig, die zumeist reversible kontrastmittelinduzierte Nephropathie von der in der Regel irreversiblen embolisch bedingten Nephropathie zu unterscheiden. Bei der embolisch bedingten Nephropathie führt die Manipulation mit den Kathetern zur Ablösung kleinster, meist cholesterinhaltiger Plaquebestandteile.

1.8 Kriterien zur Beurteilung der Spenderniere

Bei der Beurteilung einer Spenderniere zum Zeitpunkt der Entnahme müssen drei wesentliche Ursachen für eine Funktionseinschränkung berücksichtigt werden, die den zu erwartenden Erfolg einer Transplantation gefährden könnten.

Erstens kann eine Spenderniere bereits einen Schaden im Sinne einer bereits bestehenden Vorerkrankung aufweisen. Neben dem anamnestischen Ausschluss einer Nierenerkrankung im engeren Sinne, die sicher eher selten vorliegen dürfte, steht hier beim derzeitigen Profil der Multiorganspender die Einschätzung des atherosklerotischen Risikos im Vordergrund. Dabei spielen neben dem Alter und dem Gewicht pro Größe natürlich die Anamnese eines arteriellen Hypertonus eine Rolle. Weitere Risikofaktoren, wie Blutfette, Nikotinabusus etc. lassen sich allerdings in der Regel leider nicht oder zumindest nur unvollständig erheben. Eine gewisse Bedeutung kommt dabei noch der Todesursache beim Spender zu: Während der durch Unfall zu Tode gekommene Spender noch für die (gesunde) Normalbevölkerung repräsentativ sein dürfte, ist dies beim durch vaskuläre Komplikationen wie einen ischämischen oder durch spontane intrakranielle Blutung bedingten Hirntod sicherlich nicht der Fall.

Eine zweite Möglichkeit der Nierenschädigung besteht in der Minderperfusion des Nierenparenchyms, die durch Vasokonstriktion oder durch Hypotonie im Rahmen des Hirntodes bedingt sein kann (s.a. Punkt 1.4.1). Hierzu gehört natürlich auch die Hämodynamik des Spenders unter besonderer Berücksichtigung der Menge an intravenös verabreichten, vasoaktiven Medikamenten. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass eine Kortisonsubstitution beim Spender die aus dem Kortisonmangel des Hirntoten (s.a. Punkt 1.4.1) folgenden pathophysiologischen Abläufe positiv beeinflussen kann. Letztlich muß auch bedacht werden, dass der Spender sowohl vor als auch nach Eintritt des Hirntodes eine im Einzelfall durchaus beträchtliche Intensivliegezeit/Intensivtherapie hinter sich gebracht hat, wobei die Niere nicht nur durch instabile Kreislaufverhältnisse und Medikamentennebenwirkungen, sondern auch durch Infektionen des Urogenitalsystems kompromittiert werden kann.

Drittens muss die zu erwartende Ischämiezeit abgeschätzt werden. Da diese zumindest bei der Nierentransplantation weniger von der eigentlichen Transportzeit vom Spenderkrankenhaus ins Transplantationszentrum sondern eher vom geplanten Beginn der Transplantation abhängt, sollte dieser dem Entnahmekirurgen bekannt sein, so dass er gegebenenfalls auf den Transplantationsbeginn Einfluss nehmen kann.

Wesentliche Aufgabe des Entnahmekirurgen ist es somit nicht nur das Organ zu entnehmen, sondern auch die genannten Umstände und Parameter in ihrer Gesamtheit zu würdigen und somit das Risiko für den Transplantationserfolg richtig einzuschätzen.

1.9 Kriterien zur Beurteilung der Nierenfunktion nach Transplantation

Zu den Umständen, die den Erfolg einer Nierentransplantation beeinflussen, gehören sowohl spender- als auch empfängerseitige Parameter. Empfängerseitig ist hier neben dem Alter vor allem der allgemeine Zustand des Patienten zu nennen, wobei hier naturgemäß die Dauer der Dialyse bis zur Transplantation eine ganz erhebliche Rolle spielt. Auch die notwendige Einnahme von potenziell nephrotoxischen Medikamenten nach Transplantation kann eine Spenderniere beeinträchtigen.

Neben der Ischämiezeit spielt die gegen den Graft gerichtete Immunantwort und dies heißt die immunologische Kompatibilität zwischen Spenderorgan und Empfänger eine entscheidende Rolle für die Funktion des Transplantats. In diesem Zusammenhang sind vorbestehende Antikörper [Maximale Paneltoxizität (Panel-reactive antibody-test)] und natürlich das Ausmaß der Immunantwort, definiert als „Anzahl der behandlungsbedürftigen Abstoßungsepisoden“ zu nennen, wobei bekannt ist, dass Abstoßungsreaktionen auch viral (z.B. durch das Cytomegalievirus CMV) getriggert sein können.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion nach Transplantation gehören natürlich die Parameter der Nierenfunktion im Allgemeinen sowie die Frage, ob und zu welchem Zeitpunkt nach Transplantation der Graft seine Funktion aufgenommen hat.