

Aus der Klinik für Anästhesiologie der
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

Intensivmedizinische Aspekte im Rahmen der Entwicklung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benedikt Blumberg

aus Freiburg im Breisgau

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Josef Briegel

Mitberichterstatter: PD Dr. Stefanie Förderreuther
Prof. Dr. Heinz Angstwurm
Prof. Dr. Peter Bartenstein

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Agnes Meidert

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2023

Für Berni

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Chronik des „Hirntod“-Begriffs.....	1
1.2	Diagnose des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls.....	3
1.3	Pathophysiologie des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls	4
1.3.1	Zirkulatorische Dysregulation.....	5
1.3.2	Störungen der Lungenfunktion.....	6
1.3.3	Störungen der Leberfunktion	7
1.3.4	Störungen der Nierenfunktion.....	7
1.3.5	Endokrinologische Störungen	8
1.3.5.1	Glucosetoleranzstörung.....	8
1.3.5.2	Diabetes insipidus	8
1.3.5.3	Nebennierenrindeninsuffizienz.....	9
1.3.5.4	Hypothyreose	9
1.3.6	Gerinnungsstörungen	10
1.3.7	Störungen der Temperaturregulation	10
1.4	SOFA-Score.....	11
1.5	Kontroverse um den irreversiblen Hirnfunktionsausfall	12
2	Zielsetzung.....	13
3	Material und Methoden	14
3.1	Datenerhebung und Auswertung	14
3.1.1	Auswertung der Kurvenblätter.....	15
3.1.1.1	Medikamente.....	15
3.1.1.2	Beatmung	15

3.1.2	Auswertung der Laborergebnisse.....	16
3.1.2.1	Klinische Chemie/Serologie	16
3.1.2.2	Kleines Blutbild	16
3.1.2.3	Gerinnung	17
3.1.2.4	Sondermaterialien	17
3.1.2.5	Endokrinologie, Cytokine	17
3.1.3	Blutgasanalysen.....	17
3.2	Kriterien zur Einordnung der Organfunktionsstörungen	18
3.2.1	Zirkulatorische Dysregulation.....	18
3.2.2	Störungen der Lungenfunktion.....	18
3.2.3	Störungen der Leberfunktion	18
3.2.4	Störungen der Nierenfunktion.....	19
3.2.5	Endokrinologische Störungen	19
3.2.5.1	Glucosetoleranzstörung.....	19
3.2.5.2	Diabetes insipidus	19
3.2.5.3	Nebennierenrindeninsuffizienz.....	20
3.2.5.4	Hypothyreose	20
3.2.6	Gerinnungsstörungen	20
3.2.7	Störung der Temperaturregulation	21
3.2.8	Neurologische Ausfälle	21
3.2.9	SOFA-Score	21
3.3	Statistische Auswertung.....	22
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Patientenkollektiv	23
4.1.1	Zeitliche Verteilung.....	23
4.1.2	Alter und Geschlecht.....	24
4.1.3	Behandlungsdiagnosen.....	25

4.2	Zirkulatorische Dysregulation.....	26
4.3	Störungen der Lungenfunktion.....	29
4.4	Störungen der Leberfunktion.....	30
4.5	Störungen der Nierenfunktion	31
4.6	Endokrinologische Störungen	32
4.6.1	Glucosetoleranzstörung.....	32
4.6.2	Diabetes insipidus	33
4.6.3	Nebennierenrindeninsuffizienz	34
4.6.4	Hypothyreose	35
4.7	Gerinnungsstörungen.....	36
4.8	Störungen der Temperaturregulation	38
4.9	Gesamtkrankheitsschwere/SOFA-Score	39
5	Diskussion	40
5.1	SOFA-Score.....	40
5.2	Zirkulatorische Dysregulation.....	40
5.3	Diabetes insipidus	42
5.4	Gerinnungsstörungen.....	44
5.5	Glucosetoleranzstörung.....	46
5.6	Hypothyreose	46
5.7	Nebennierenrindeninsuffizienz.....	48
5.8	Störungen der Lungenfunktion.....	49
5.9	Störungen der Nierenfunktion	50
5.10	Störungen der Leberfunktion	51
5.11	Störungen der Temperaturregulation.....	52
5.12	Patientenkollektiv/Todesursachen.....	52
5.13	Studiendesign und Methodik	53
6	Zusammenfassung	55

7	Abkürzungsverzeichnis	57
8	Abbildungsverzeichnis	58
9	Literaturverzeichnis	59
10	Eidesstattliche Versicherung	80

1 Einleitung

Der irreversible Hirnfunktionsausfall (IHA) ist der vollständige und unumkehrbare Verlust der Gesamthirnfunktion und damit der Verlust der Integrationsfunktion des menschlichen Gehirns [Förderreuther, 2019]. Der IHA ist als sicheres Todeszeichen definiert [Brandt et al., 2018]. Die Häufigkeit des IHA in Deutschland ist nicht sicher bekannt. Eine Dunkelziffer entsteht durch fehlende Untersuchungen aller Patienten mit schweren Hirnschädigungen gemäß den entsprechenden Richtlinien [Förderreuther, 2019]. Untersuchungen aus den USA gaben für 2016 eine Zahl von 15406 Todesfällen durch IHA an. Der Anteil des IHA an der Gesamtheit aller Todesfälle in US-amerikanischen Krankenhäusern zwischen 2012 und 2016 wurde auf ca. 2 % mit steigender Tendenz beziffert [Seifi et al., 2020].

1.1 Chronik des „Hirntod“-Begriffs

Bereits in der Antike hatten verschiedene Gelehrte, unter anderem Hippokrates, Plato und Galen Überlegungen über das Gehirn als Organ von Sinneswahrnehmungen, Empfindungen und Intelligenz angestellt [Mosso, 1881, Flashar, 2016]. Im Jahr 1664 beschrieb der Brite Thomas Willis, Begründer der Neuroanatomie und Entdecker des Circulus arteriosus cerebri, das Gehirn als Sitz des Gedächtnisses [Willis, 1664]. Ende des 18. Jahrhunderts wurde durch den französischen Forscher François Bichat der Begriff „Hirntod“ geprägt, wenn auch nicht im modernen Sinne. Er stellte umfangreiche anatomische und physiologische Untersuchungen an und grenzte vegetative Grundfunktionen als „organisches Leben“ von höheren Gehirnleistungen als „tierisches Leben“ ab [Grundmann, 2014]. Im Jahre 1806 beschrieb Le Gallois das Atemzentrum im Hirnstamm [Schäfer, 2017]. Der Pathologe Hugo Ribbert äußerte im Jahre 1908 die Erkenntnis: „Der physiologische Tod ist ein Gehirntod.“ [Erbguth, 2017].

In den 1940er Jahren beschrieb der russische Reanimationsforscher Vladimir Negovsky das Konzept des „klinischen Todes“ als Übergangszeit von wenigen Minuten nach dem Sistieren von Herzschlag und Atmung hin zum „biologischen oder unumkehrbaren Tod“. Er stellte fest, dass nicht das Sistieren der Herztätigkeit den Tod determiniert, sondern der Schaden, der am Nervensystem entsteht [Negovsky, 1945].

Mit den wachsenden Möglichkeiten der Intensivmedizin ergaben sich in den 1950er und 1960er Jahren neue medizinische und ethische Problemstellungen [Goulon et al., 1983, Machado et al., 2007]. Durch Intubation und mechanische Ventilation, verbessertes hämodynamisches

Monitoring und medikamentöse Kreislaufunterstützung, sowie Erkenntnisse aus der Reanimationsforschung war es möglich geworden, Patienten, die ansonsten den Herz-Kreislauf-Tod erlitten hätten, auf unbestimmte Zeit am Leben zu halten [Goulon et al., 1983]. Dies war unter anderem bei Patienten der Fall, deren Hirnfunktion irreversibel erloschen war. Diese lagen nach einer 1959 erstmals durch Mollaret und Goulon etablierten Definition im „coma dépassé“, also in einem Zustand eines „überschrittenen Komas“, welches durch fehlende Spontanatmung, Areflexie, Polyurie und Hypotonie charakterisiert wurde [Mollaret, 1959, Goulon et al., 1983, Machado et al., 2007].

Hieraus entstand eine Kontroverse über eine neue Definition des Todes. Historisch war der Tod in vielen Teilen der Welt mit dem Sistieren der Vitalfunktionen wie Atmung und Puls und mit dem Erlöschen der Körperwärme gleichgesetzt worden [Schlich, 1999, Schäfer, 2001, van Hooff, 2001]. Nach der neuen Sachlage erschien dies nicht mehr zeitgemäß.

Robert Schwab, ein amerikanischer Neurologe, definierte im Jahr 1963 klinische und elektroenzephalographische Kriterien zur Feststellung des Todes „bei vorhandener Herzaktion“ [Schwab et al., 1963 nach Wijdicks, 2003 und Yoshikawa et al., 2021]. Hierzu gehörten fixierte, dilatierte Pupillen, Areflexie, fehlende Spontanmotorik, Apnoe und ein isoelektrisches Elektroenzephalogramm [Schwab et al., 1963 nach Yoshikawa et al., 2021].

Im Jahr 1968 wurde an der Harvard-Universität ein aus Juristen, Medizinern und Theologen zusammengesetztes Ad-hoc-Komitee mit dem Ziel einberufen, eine neue Definition des Todes zu erarbeiten. Die damals unter dem Vorsitz von Henry Beecher erarbeitete Definition fokussierte sich auf den Untergang der Hirnfunktion, hier noch als „irreversible coma“ bezeichnet, als entscheidendes Todeskriterium [Beecher, 1968]. In der damals etablierten Definition mussten die folgenden klinischen Kriterien vorliegen, die sich auf o.g. Vorarbeiten von Robert Schwab gründeten [Beecher, 1968, Wijdicks, 2003, Yoshikawa et al., 2021]:

1. Vollständiges Ausbleiben einer Reaktion auf externe Stimuli inklusive starker Schmerzreize
2. Keine Atmung bei Apnoetest für drei Minuten, keine spontanen Bewegungen
3. Vollständiger Ausfall zentraler Reflexe; lichtstarre, mittelweite bis weite Pupillen, fehlender Kornealreflex und Pharyngealreflex, kein Schlucken, kein Gähnen, keine Lautbildung
4. Wenn möglich, Null-Linie in standardisiertem Elektroenzephalogramm durch erfahrenen Untersucher

Parallel zur Entwicklung in den USA wurden auf dem deutschen Chirurgenkongress 1964 durch Frowein mit „Koma, reaktionslos-weite[n] Pupillen und Atemstillstand trotz erhaltener Herzaktion“ erste Kriterien zur Feststellung des „cerebralen Tods“ vorgestellt [Frowein et al., 1964]. Im Jahr 1968 erkannte die deutsche Gesellschaft für Chirurgie in ihrer Veröffentlichung „Todeszeichen und Todeszeitbestimmung“ Patienten mit irreversiblen Funktionsverlust des Gehirns als Tote gemäß dem Hirntodkonzept an [Chirurgie, 1968].

Die Bundesärztekammer veröffentlichte 1982 in ihrer „Entscheidungshilfe zur Hirntoddiagnostik“ bindende Kriterien zur Feststellung des „Hirntods“ [Bundesärztekammer, 1982]. Um einige apparative Untersuchungsverfahren ergänzt (siehe 1.2), hat diese auch heute noch Bestand [Bundesärztekammer, 1998, Bundesärztekammer, 2015] und bildet die Grundlage für die heutige Rechtsprechung zur Todesdefinition und zur Organtransplantation [Bundesgesundheitsministerium, 2007, Bundestag, 2020]. Als Begrifflichkeit hat der „irreversible Hirnfunktionsausfall“ den Begriff des „Hirntods“ in Deutschland mit der „vierten Fortschreibung der Richtlinien [...] zur Feststellung des Todes [...] und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms“ der Bundesärztekammer im Jahre 2015 abgelöst [Bundesärztekammer, 2015].

Inzwischen ist der IHA mit gewissen Unterschieden in Diagnostik und Procedere in den meisten Ländern weltweit neben dem Tod durch Herz-Kreislauf-Versagen als Konzept akzeptiert und etabliert [Wijdicks, 2002].

1.2 Diagnose des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls

Die Feststellung des IHA erfolgt primär klinisch und umfasst drei Schritte [Bundesärztekammer, 1998]:

1. Überprüfung der diagnostischen Voraussetzungen und Ausschluss reversibler Ursachen
2. Nachweis der klinischen Ausfallsymptomatik:
 - tiefe Bewusstlosigkeit/Koma
 - Hirnstamm-Areflexie
 - fehlende Spontanatmung
3. Nachweis der Irreversibilität

Zur weiteren Ergänzung kommen verschiedene apparative Verfahren in Betracht [Bundesärztekammer, 1998, Förderreuther, 2019]:

- Standard-Elektroenzephalogramm über 30 Minuten
- Akustisch oder somatosensibel evozierte Potenziale
- Doppler- oder Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien
- Intrakranielles Perfusionsszintigramm
- Zerebrale Kontrastmittelangiographie mittels Computertomographie

Für das Procedere der Diagnostik setzte die Bundesärztekammer Folgendes fest:

Jeweils zwei in der intensivmedizinischen Behandlung von schweren akuten Hirnschädigungen erfahrene Fachärzte müssen unabhängig voneinander Schritt 1 und 2 durchführen. Einer der beiden Fachärzte muss Neurologe oder Neurochirurg sein, bei apparativen Zusatzuntersuchungen reicht ein Facharzt zur Beurteilung aus. Beide Untersucher dürfen für den Fall einer Organ- oder Gewebespende weder an der Entnahme, noch an der Übertragung von Organen oder Gewebe beteiligt sein oder den Weisungen eines Arztes unterstehen, der an diesen Maßnahmen beteiligt ist. Der Todeszeitpunkt ist die Uhrzeit, zu der die zweite Untersuchung abgeschlossen und durch das Abwarten eines ausreichenden Zeitfensters die Irreversibilität der Ausfallsymptome nachgewiesen und dokumentiert ist [Bundesärztekammer, 1998].

1.3 Pathophysiologie des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls

Der IHA entsteht primär durch eine strukturelle Beschädigung des Gehirns oder sekundär durch Hypoxie oder metabolische Hirnschädigung. Hieraus resultiert ein Anstieg des Hirndrucks. Spätestens bei Übersteigen des systemischen arteriellen Mitteldrucks kommt es zum Perfusionsstillstand im Gehirn mit konsekutivem Infarkt der Gehirnzellen [Förderreuther, 2019].

Auch bei Hirndruckniveaus unterhalb des arteriellen Perfusionsdrucks ist eine deletäre Hirnschädigung durch Kollaps des venösen Kapillaranteils und dem daraus folgenden Sistieren der Hirnoxxygenierung trotz normaler arterieller Durchblutung und Sauerstoffversorgung möglich [Palmer et al., 2008, Yoshikawa et al., 2021].

Durch den Ausfall der Hirnfunktion ergeben sich eine Vielzahl an potenziellen Störungen von Organfunktionen und endokrinen Regelkreisen. Hierzu gehören Störungen der Herz-Kreislauf-,

Lungen-, Nieren-, und Leberfunktion, sowie multiple endokrinologische und regulatorische Störungen [Smith, 2004, McKeown et al., 2012, Kotloff et al., 2015, Yoshikawa et al., 2021]. Die einzelnen Störungen werden im Folgenden beleuchtet.

1.3.1 Zirkulatorische Dysregulation

Die Kreislaufdysregulation ist eines der zentralen Probleme bei der Versorgung von Patienten mit drohendem oder bereits eingetretenem IHA. Eine akute linksventrikuläre Funktionsstörung in Verbindung mit Schädel-Hirn-Trauma ist der häufigste Grund für einen Ausschluss potenzieller Herzspender unter 50 Jahren [Godino et al., 2010].

Bei Patienten mit IHA kommt es initial durch den steigenden Hirndruck zum sogenannten Cushing-Reflex [Smith, 2004, Yoshikawa et al., 2021]. Dieser beschreibt eine sympathische Reizung mit massiver Katecholaminausschüttung („Katecholamin Sturm“), die zu einer starken Steigerung des systemischen arteriellen Drucks über das Hirndruck-Niveau zur Erhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks führt [Cushing, 1901, Cushing, 1903]. Hieraus kann ggf. ein Circulus vitiosus entstehen, da der gesteigerte arterielle Druck seinerseits einen Anstieg des Hirndrucks bedingen kann, welcher wiederum zu einer Steigerung des Blutdrucks führt. Die hohe Nachlast und eine simultane Vagus-Stimulation durch erhöhte Hirndrücke vermitteln zudem eine reflektorische Bradykardie. Darüber hinaus liegt ein pathologisches Atemmuster vor (Cushing-Triade) [Cushing, 1903].

Im Nachgang des Cushing-Reflexes kommt es zur Sympathikolyse mit reduzierter Inotropie, Chronotropie und reduziertem Gefäßtonus mit relativer Hypovolämie [Godino et al., 2010]. Dies führt zum Schock. Im Schockgeschehen kann zudem eine reduzierte Koronarperfusion vorliegen, wodurch die myokardiale Kontraktilität zusätzlich beeinträchtigt wird und kardiale Arrhythmien begünstigt werden [Dujardin et al., 2001]. Dieser Zustand wird ggf. exazerbiert durch eine metabolische Azidose bei anaerobem Stoffwechsel im Rahmen des Schockgeschehens bzw. einer etwaigen Einschränkung der Nierenfunktion und eine häufig vorliegende Hypothermie [Gordon et al., 2012].

Durch Hämorrhagien im Rahmen des Akutereignisses, durch Hirndrucktherapie mit Osmodiuretika wie Mannitol und durch eine Polyurie bei Diabetes insipidus (siehe 1.3.5.2) ist zudem eine absolute Hypovolämie mit Kreislaufversagen möglich [Gordon et al., 2012].

Die endokrinologische Dysregulation mit sekundärer/tertiärer Insuffizienz der Nebennierenrinde (NNR) und Hypothyreose (siehe 1.3.5) erschwert darüber hinaus die Kreislaufrekompensation.

1.3.2 Störungen der Lungenfunktion

Im Rahmen aller Formen von akuten Hirnschädigungen mit erhöhtem Hirndruck ist ein potenzielles neurogenes Lungenversagen als Komorbidität bekannt [Zhao et al., 2020]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht abschließend verstanden, es kommen jedoch die folgenden pathophysiologischen Vorgänge in Betracht:

Eine durch den Cushing-Reflex ausgelöste Sympathikusaktivierung mit Katecholaminstorm bedingt ein erhöhtes Herzzeitvolumen und damit ein erhöhtes Volumen im kleinen Kreislauf, sowie eine pulmonale Vasokonstriktion mit in der Folge erhöhten Kapillardrücken und erhöhter Kapillarpermeabilität [Bugge, 2009, Zhao et al., 2020].

Darüber hinaus bewirkt die Hirnschädigung eine Ausschüttung inflammatorischer Faktoren wie Interleukin 1, 6 und 8, sowie Tumornekrosefaktor alpha, welche ihrerseits eine erhöhte Gefäßpermeabilität bedingen [Zhao et al., 2020]. Hierbei scheint der nervalen Übertragung eine entscheidende Komponente zuzukommen: Grauer et al. konnten im Tiermodell zeigen, dass ein neurogenes Lungenödem nach Unterbrechung der neuronalen Übertragungswege zur Lunge durch Autotransplantation vollständig ausbleibt [Grauer et al., 1978, Busl et al., 2015].

Als weiterer exazerbierender Faktor ist die Volumentherapie im Rahmen des akuten Schockgeschehens mit großen Mengen kristalloider Lösung und konsekutiver Volumenverschiebung denkbar [Kotloff et al., 2015]. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion führt dies zur Verstärkung eines Lungenödems [Chen et al., 2014].

Auch die endokrinologische Dysregulation (siehe 1.3.5) bietet Potenzial zur Verschlechterung des pulmonalen Ödems [Smith, 2004].

Desweiteren befeuern mechanische Ventilation und ggf. chemische Pneumonitis durch eine etwaige Aspiration im Rahmen des Akutereignisses die Inflammationsreaktion in der Lunge und verschlimmern das Ausmaß des neurogenen Lungenödems [Mascia et al., 2010]. Denkbar ist darüber hinaus die Ausbildung von Atelektasen.

Alle genannten Einflussfaktoren können die Einschränkung der pulmonalen Gasaustauschfunktion in Form eines neurogenen *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) bedingen [Busl et al., 2015].

1.3.3 Störungen der Leberfunktion

Die Studienlage zu Störungen der Leberfunktion bei IHA ist ausbaufähig. Die Leber wird je nach Ausmaß durch das akute Schockgeschehen und die resultierende Ischämie im Rahmen des IHA beschädigt. Golling et al. berichteten zudem über eine Beeinträchtigung des portalvenösen Flusses, der hepatischen Mikroperfusion, der Transaminasenaktivität und eine Verstärkung des oxidativen Stresses durch IHA im Schweinemodell, auch bei durchgehender Normotension [Golling et al., 2003]. Olinga et al. konnten im Rattenmodell nach IHA eine verstärkte Inflammation und Zytokinaktivierung in der Leber nachweisen, jedoch keinen Einfluss auf den Lebermetabolismus [Olinga et al., 2005]. Kotsch et al. zeigten ein verbessertes Outcome für Leberspenden nach Vorbehandlung mit Methylprednisolon, was ein inflammatorisches Geschehen wahrscheinlich erscheinen lässt [Kotsch et al., 2008].

1.3.4 Störungen der Nierenfunktion

Die Niere ist im Rahmen des IHA starken Einflüssen ausgesetzt. Durch den Katecholamin Sturm im Rahmen des Cushing-Reflexes kommt es zu einer starken Vasokonstriktion im Vas afferens, im Nachgang kommt es durch Hypotonie und relative Hypovolämie zu einer Hypoperfusion [Westendorp et al., 2011]. Darüber hinaus kommt es durch die neuronale Verletzung zu einer Überexpression inflammatorischer Zytokine, unter anderem Interleukin 6, 8 und 10 [Bouma et al., 2009]. In histologischen Nachuntersuchungen nach IHA ließen sich inflammatorische und degenerative Läsionen wie Glomerulitis, Vakuolen, Atrophie und Nekrose des distalen und proximalen Tubulussystems und eine Proliferation der arteriellen Intima und des glomerulären Endothels zeigen [Westendorp et al., 2011].

Terasaki et al. konnten ein deutlich verbessertes Outcome nach Lebendspenden im Vergleich zu Spenden nach IHA zeigen [Terasaki et al., 1995]. Dies unterstreicht das Ausmaß der Nierenschädigung im Rahmen des IHA.

1.3.5 Endokrinologische Störungen

1.3.5.1 Glucosetoleranzstörung

Eine stressinduzierte Glucosetoleranzstörung stellt eine in Ausprägung und Häufigkeit zunehmende Störung dar [Knopp et al., 2021], welche mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet ist [Dungan et al., 2009, Knopp et al., 2021]. Rady et al. stellten bei Intensivpatienten mit einer insulinpflichtigen Hyperglykämie ohne bekannten Diabetes mellitus höhere *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)-Scores (siehe 1.4), einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus fest [Rady et al., 2005].

Im Rahmen der Akutbehandlung liegen mit parenteraler Ernährung, erhöhten Werten von Glucagon, Somatotropin, Glucocorticoiden, sowie endogenen und exogenen Katecholaminen multiple Treiber einer diabetogenen Stoffwechsellage vor [Shapey et al., 2019]. Hyperglykämien und Insulinresistenz bedingen ein erhöhtes Ausmaß an Inflammation sowohl im Tiermodell als auch in Studien an Organspendern und Organempfängern [Shapey et al., 2019].

Im IHA-Kollektiv ist darüber hinaus aufgrund mehrerer Umstände mit hohen Raten von Glucosetoleranzstörungen zu rechnen. Durch den Untergang der hypothalamischen Regulation fehlt die zentrale Steuerung der Insulinsekretion und es kommt zu einem intrazellulären Glucosedefizit, welches den anaeroben Stoffwechsel und eine Neigung zur metabolischen Azidose begünstigt [Smith, 2004, Jänig, 2019]. Zudem sind häufig hohe Dosen von Katecholaminen zur Therapie der Kreislaufdysregulation notwendig. Diese bewirken über eine α - und β -adrenerge Wirkung eine erhöhte Glucosefreisetzung durch Glykogenolyse und Gluconeogenese, sowie eine Hemmung der durch Insulin vermittelten Glykolyse [Barth et al., 2007]. Die regelhaft durchgeführten Steroidgaben zur Hirndrucktherapie exazerbieren darüber hinaus vorhandene Tendenzen zur Hyperglykämie [McKeown et al., 2012].

1.3.5.2 Diabetes insipidus

Der Diabetes insipidus centralis ist eine der wichtigsten Störungen bei der Behandlung von Patienten mit drohendem oder bereits eingetretenem IHA.

Er entsteht durch die Schädigung des Hypophysenhinterlappens und ist gekennzeichnet durch eine gestörte Osmoregulation aufgrund unzureichender oder fehlender Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) [Capatina et al., 2015]. Durch den fehlenden Einbau von Aquaporinen im distalen Tubulus und im Sammelrohr der Niere kann keine

Wasserrückresorption erfolgen und es werden große Mengen hypotonen Harns ausgeschieden [Samarasinghe et al., 2006]. Unbehandelt führt dies in kurzer Zeit zu einer ausgeprägten Hypovolämie im Sinne einer hypertonen Dehydratation [Smith, 2004]. Hieraus resultieren Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, allen voran eine Hypernatriämie [Capatina et al., 2015]. Mittel der Wahl zur Therapie eines Diabetes insipidus ist neben der Volumentherapie mit kristalloider Lösung die Gabe von ADH-Analoga wie Desmopressin [Mutter et al., 2021].

Beim IHA-Kollektiv ist aufgrund der schweren Hirnschädigung mit einer hohen Rate an Diabetes insipidus zu rechnen, darüber hinaus exazerbiert eine Hirndrucktherapie mit Osmodiuretika wie Mannitol oder hypertoner Natriumchlorid-Lösung ggf. die hypertone Dehydratation, Hypovolämie und Hypernatriämie [Renner et al., 2012, Capatina et al., 2015].

1.3.5.3 Nebennierenrindeninsuffizienz

Aufgrund der Beschädigung der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse ist ein sekundärer/tertiärer Hypocortisolismus zu erwarten. Im Tiermodell des IHA kommt es im Rahmen des Cushing-Reflexes initial zu einem Katecholamin Sturm mit einem ausgeprägten Cortisolanstieg. Im Nachgang fällt der Cortisolspiegel auf deutlich erniedrigte Niveaus ab [Novitzky et al., 2006]. Diese Ergebnisse ließen sich in Untersuchungen am Menschen bisher unter Vorbehalt bestätigen; in kleinen Fallserien wurden für 5 – 23 % der Patienten im Rahmen des IHA erniedrigte Cortisol-Spiegel beschrieben [Keogh et al., 1988, Robertson et al., 1989, Powner et al., 1990]. Dimopoulou et al. fanden eine signifikant niedrigere Cortisol-Baseline in der morgendlichen Bestimmung für Patienten mit IHA im Vergleich zu einem Kollektiv verschiedener Patienten auf neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen [Dimopoulou et al., 2003]. Mehrere Autoren beschreiben zudem einen aufgehobenen Tag-Nacht-Rhythmus der Cortisol-Sekretion bei IHA [Arita et al., 1993].

1.3.5.4 Hypothyreose

Bei Intensivpatienten sind reduzierte T3/T4-Spiegel bei erhaltenen TSH-Niveaus im Rahmen eines sogenannten Low-T3-Syndroms bekannt [Fliers et al., 2021]. Die Ursachen sind nicht abschließend geklärt, es wird jedoch neben einer Störung der Hypothalamus- und Hypophysenregulation vor allen Dingen systemische Inflammation als Hauptursache angenommen, da eine negative Korrelation zwischen Interleukin 6- und T3-Spiegeln besteht [Boelen et al., 1993].

Für Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma sind passager reduzierte Spiegel von T3, T4 und TSH, am ehesten aufgrund einer reduzierten hypothalamischen/hypophysären TRH-Sekretion im Sinne einer sekundären/tertiären Hypothyreose beschrieben [Chiolero et al., 1988].

Beim IHA ist aufgrund der Schädigung von Hypothalamus und Hypophyse ebenfalls eine sekundäre/tertiäre Hypothyreose zu erwarten, jedoch ist die Studienlage uneindeutig. Es wurden wiederholt normale Werte für TSH in den Tagen nach dem Eintreten des IHA berichtet, die jedoch im Verlauf fielen [Gramm et al., 1992, Arita et al., 1993]. Möglicherweise liegt eine Form von Low-T3-Syndrom vor, die im Verlauf in eine sekundäre/tertiäre Hypothyreose übergeht [Arita et al., 1993, McKeown et al., 2012].

1.3.6 Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörungen liegen je nach Patientenkollektiv bei einem hohen Anteil von Patienten auf der Intensivstation vor und sorgen für eine Vielzahl an Komplikationen und erschweren Therapieentscheidungen [Iba et al., 2018].

Einige Erkenntnisse zu Gerinnungsstörungen bei Patienten mit IHA beruhen auf Tiermodell-Studien. Adhami et al. postulierten eine Aktivierung der intravasalen Gerinnung durch zerebrale Hypoxie im Mausmodell [Adhami et al., 2006]. Morariu et al. zeigten ebenfalls im Mausmodell eine prokoagulatorische und proinflammatorische Endothelaktivierung im Rahmen des IHA. Der Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors war signifikant erhöht [Morariu et al., 2008].

Im Rahmen des IHA wird zudem durch die Nekrose von Gehirnzellen Hirngewebe und damit *tissue plasminogen activator* in den Blutstrom freigesetzt [Smith, 2004]. Dies kann eine Gerinnungskaskade in Gang setzen, an deren Ende eine disseminierte intravasale Koagulation (DIC) stehen kann [Smith, 2004].

Dabei sind sowohl Blutungskomplikationen, als auch vorrangig thromboembolische Komplikationen vorbeschrieben [Hvas et al., 2013]. Insbesondere Lungenarterienembolien sind häufig bei der Nachuntersuchung abgelehnter Spenderorgane zu finden [Ware et al., 2005].

1.3.7 Störungen der Temperaturregulation

Der IHA kann den Ausfall der hypothalamischen Temperaturregulation zur Folge haben [Smith, 2004, Gordon et al., 2012, Nair-Collins et al., 2014]. Initial ist eine Hyperthermie

möglich, regelhaft folgt jedoch ein starkes Absinken der Körpertemperatur [Smith, 2004, McKeown et al., 2012]. Dies wird durch den Abfall der Sympathikusaktivität mit peripherer Vasodilatation im Nachgang des Cushing-Reflexes und durch fehlende Muskelaktivität verstärkt [Smith, 2004]. Darüber hinaus resultiert aus der endokrinologischen Dysregulation mit Hypothyreose und NNR-Insuffizienz ein reduzierter Metabolismus (siehe 1.3.5.3, 1.3.5.4) [Powner et al., 1990, McKeown et al., 2012].

1.4 SOFA-Score

Der *Sequential Organ Failure Assessment-Score* (SOFA-Score) ist ein weltweit verwendetes standardisiertes Scoring-System zur Beurteilung der Erkrankungsschwere über alle Organsysteme auch im zeitlichen Verlauf. Er wurde ursprünglich als „*Sepsis-related organ failure assessment-Score*“ für die Sepsis-Therapie und -Prognose validiert [Vincent et al., 1996b, Vincent et al., 1998]. Inzwischen wird der SOFA-Score für eine Vielzahl von Fragestellungen und Krankheitsbildern verwendet. Unter anderem dient er in veränderter Form zur Diagnose der Sepsis und zur Effektivitätsüberprüfung bei neuen Therapieansätzen in der Sepsisbehandlung [Lambden et al., 2019].

Der SOFA-Score umfasst folgende Assessments (siehe 3.2.9) [Vincent et al., 1996b, Vincent et al., 1998]:

- Neurologischer Status: *Glasgow Coma Scale*
- Kreislaufdysregulation: Hypotonie, Bedarf an Dopamin/Noradrenalin/Adrenalin
- Lungenfunktionsstörungen: Horovitz-Index, Beatmungspflichtigkeit
- Nierenfunktionsstörungen: Kreatinin und Urinausscheidung
- Leberfunktionsstörungen: Bilirubin
- Gerinnungsstörungen: Thrombozytenzahl

Dabei wird jedem Organsystem ein Punktwert zugewiesen, der mit Zunahme der Organdysfunktion ansteigt. Der minimale Wert beträgt 0 Punkte, der maximale Wert pro Organsystem liegt bei 4 Punkten. Anschließend wird die Summe der Punktwerte zur Beurteilung der Gesamtkrankheitsschwere des Patienten herangezogen, wobei der theoretische Maximalwert bei kumulativ 24 Punkten liegt [Vincent et al., 1996b]. Diese Beurteilung kann repetitiv erfolgen - beispielsweise bei Aufnahme und dann alle 24 Stunden - und ermöglicht so eine Untersucher-unabhängige Patientenbeurteilung im zeitlichen Verlauf [Lambden et al., 2019].

1.5 Kontroverse um den irreversiblen Hirnfunktionsausfall

Trotz verschiedener Nachbesserungen und Konkretisierungen scheint unter anderem in Teilen der Allgemeinbevölkerung Unsicherheit über die aktuelle Todesdefinition und den Status des IHA zu bestehen [Bernat, 2013, Deutscher Ethikrat, 2016, Lewis et al., 2017]. Aber auch in professionellen Kreisen werden die diagnostischen Protokolle und die genauen Definitionen weiterhin intensiv diskutiert [Wijdicks, 2002, Nair-Collins et al., 2014]. Neben berechtigten ethischen, philosophischen und metaphysischen Argumenten gegen die aktuelle Definition des IHA und die damit verbundene Praxis [Nair-Collins et al., 2014, Deutscher Ethikrat, 2016], werden mit gewisser Regelmäßigkeit einige vor dem aktuellen Stand der medizinischen und biologischen Forschung nicht haltbare Gegenargumente vorgebracht. Hier wird ganz allgemein auf die „unintuitiven“ Aspekte von Patienten nach IHA wie erhaltener Puls und erhaltene periphere Durchblutung mit rosiger Haut und vegetativen bzw. peripheren Funktionen wie Schwitzen und wachsenden Haaren und Nägeln hingewiesen [Steigleder, 2015, Bavastro, 2018, Edwards, 2019]. Ein weiteres regelmäßig vorgebrachtes Argument gegen den IHA als sicheres Todeszeichen sind die Beispiele von gesund geborenen Kindern, deren Mütter unter der Schwangerschaft den Tod durch IHA erlitten [Geisler, 2006]. Diese werden jedoch durch die bisher etablierten grundsätzlichen Begründungen des weiterhin funktionsfähigen vegetativen und peripheren Nervensystems und der Autonomie von Plazenta und Uterus entkräftet [Bundesärztekammer, 1998]. Desweiteren wird gelegentlich außer Acht gelassen, dass umfangreiche regulatorische Funktionen des Gehirns irreversibel erloschen sind und eine ganze Reihe von Störungen entsteht (siehe 1.3) [Smith, 2004, Salim et al., 2006, McKeown et al., 2012]. Auf diese Weise wird der Eindruck erweckt, dass die betreffenden Patienten ohne großes Zutun problemlos „weiterleben“ könnten – allerdings führt der IHA neben der stets vorliegenden Notwendigkeit zur Beatmung in der weit überwiegenden Zahl der Fälle in wenigen Tagen zum „somatischen“ Tod durch Herz-Kreislauf-Versagen [Smith, 2004, Farragher et al., 2005, Gordon et al., 2012]. Die Behandlung von Patienten im Rahmen des IHA erfordert einen hohen Aufwand in Form invasiver intensivmedizinischer Maßnahmen [Smith, 2004, McKeown et al., 2012, Kotloff et al., 2015]. Ohne diese umfassende, hochspezialisierte intensivmedizinische Therapie wären derlei „Extrembeispiele“ nicht denkbar.

2 Zielsetzung

Viele bisherige Studien zu Störungen und intensivmedizinischen Maßnahmen im Rahmen der Diagnostik des IHA bezogen sich entweder auf Ergebnisse aus Tiermodellen, auf Teilaspekte der gestörten Regulationsmechanismen oder auf einzelne diagnostische, therapeutische oder prozedurale Erwägungen [Salim et al., 2007, Floerchinger et al., 2012, Hvas et al., 2013, Shankar et al., 2013, Joseph et al., 2014, Nair-Collins et al., 2014, Bacque et al., 2018, Patel et al., 2019]. Zudem sind einige Arbeiten älteren Datums und damit nicht auf den aktuellen Stand der Praxis bezogen [Powner et al., 1990, Washida et al., 1992, Arita et al., 1993, Hefty et al., 1993].

Desweiteren fehlen bisher aggregierte Daten zur Gesamtkrankheitsschwere im Rahmen des IHA über alle Organsysteme hinweg in Form des SOFA-Scores.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die in den Tagen bis Stunden vor der Feststellung des IHA vorliegenden Störungen vor allem in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung zu beleuchten und einen Überblick über die Gesamtkrankheitsschwere der betroffenen Patienten zu gewinnen.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Wie war das Patientenkollektiv der Patienten mit IHA am Klinikum der Universität München in den Jahren 2007 bis 2014 in Bezug auf Alter, Geschlecht und Behandlungsdiagnosen zusammengesetzt?
2. In welcher Häufigkeit, Ausprägung und Verteilung traten die einleitend genannten Störungen bei besagtem Kollektiv auf?
3. Wie war die Gesamtkrankheitsschwere dieser Patienten, ausgedrückt durch den SOFA-Score?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung und Auswertung

In die Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2007 bis einschließlich Juni 2014 am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München einen IHA erlitten hatten. Grundlage dieser retrospektiven Datenanalyse waren alle Meldungen an die Koordinierungsstelle der Deutschen Stiftung Organtransplantation. Der Einschluss erfolgte unabhängig davon, ob letztendlich eine Organspende durchgeführt wurde.

Über das zentrale Archiv des Klinikums wurden alle verfügbaren Akten der erfassten Patienten zur Ansicht bestellt und über das Patientendatensystem per Patientensuche die Laborwerte und Untersuchungsergebnisse zugeordnet und ausgelesen.

Die folgenden Datenquellen wurden verwendet: Patientenakten und enthaltene Intensivkurven, im digitalen Archiv hinterlegte Arztbriefe und im digitalen Befundsystem vorhandene Befunde und Laborwerte.

Mittels Microsoft Excel 2010/2016 wurde ein verschlüsseltes Master-Datenregister erstellt, aus welchem Vorlagen für das medizinische Statistikprogramm MedCalc zur Erstellung von Datenblättern und Grafiken gebildet wurden.

Gemäß den Empfehlungen der Ethikkommission der LMU für retrospektive Datenauswertungen wurde die Auswertung an einem im Jahr 2014 irreversibel anonymisierten Datensatz durchgeführt.

In die Auswertung wurden Laborergebnisse, Ergebnisse von Blutgasanalysen, Beatmungsparameter, klinische Untersuchungsergebnisse und Medikamentengaben bis 54 Stunden vor und 6 Stunden nach Todeszeitpunkt einbezogen. Für jeden Patienten wurden bis zu drei Datensätze im zeitlichen Verlauf aufgenommen. Hierbei wurden die folgenden Zeitbereiche gebildet:

- Zeitbereich 1: 54-48 Stunden vor Todeszeitpunkt
- Zeitbereich 2: 30-18 Stunden vor Todeszeitpunkt
- Zeitbereich 3: Todeszeitpunkt \pm 6 Stunden

Durch auf den verschiedenen Intensivstationen differierende Standards und zur Vermeidung von Mehrfachuntersuchungen wurden nicht alle Parameter bei jeder Laboruntersuchung bestimmt.

Bei einzelnen fehlenden Werten kam das „*last-observation-carried-forward*“-Verfahren [Ting, 2018] zur Anwendung. Hierbei wird bei fehlenden Werten der letzte bekannte Wert erneut verwendet. Um Verzerrungen zu verhindern, wurden lediglich Werte mit geringem zeitlichen Abstand von maximal zwei Stunden zum Vorwert ergänzt.

3.1.1 Auswertung der Kurvenblätter

Aus den in den Patientenakten befindlichen Kurvenblättern wurden Alter, Geschlecht, Medikation und Beatmungsparameter der Patienten erhoben.

3.1.1.1 Medikamente

Die zum Zeitpunkt der durchgeführten Laborkontrollen angeordneten Medikamente wurden mit verabreichten Dosierungen ausgelesen.

Hierzu zählten

- Katecholamine: Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin in mg/h
- Heparin in IE/h
- Hydrocortison in mg/h
- Desmopressin in Einzeldosen in μg
- Urapidil in Einzeldosen in mg bzw. kontinuierlich in mg/h
- Insulin in Einzeldosen in IE bzw. kontinuierlich in IE/h
- Flüssigkeitsersatz mittels Vollelektrolyt-Lösung oder Natriumchlorid-Lösung

3.1.1.2 Beatmung

Desweiteren wurden die zum Zeitpunkt von Laborkontrollen und Blutgasanalysen eingestellten Beatmungsparameter festgehalten:

- Spitzendruck P_{max} in mbar
- Positiver endexpiratorischer Druck PEEP in mbar
- Daraus resultierend ΔP als $P_{\text{max}} - \text{PEEP}$ in mbar
- Inspiratorische Sauerstofffraktion $F_{\text{I}}\text{O}_2$

3.1.2 Auswertung der Laborergebnisse

Folgende Labor-Parameter flossen in die Untersuchung ein:

3.1.2.1 Klinische Chemie/Serologie

- Natrium in mmol/l
- Kalium in mmol/l
- Glucose in mg/dl
- Harnstoff in mg/dl
- Kreatinin in mg/dl und daraus errechnet glomeruläre Filtrationsrate in ml/min
- CRP in mg/dl
- Albumin in g/dl
- Bilirubin in mg/dl
- GOT in U/l
- GPT in U/l
- Gamma-GT in U/l
- LDH in U/l
- CK-gesamt in U/l
- CK-MB-Aktivität in U/l
- Myoglobin in U/l
- Troponin I in ng/ml oder Troponin I hs in ng/ml

3.1.2.2 Kleines Blutbild

- Leukozyten in G/l
- Erythrozyten in G/l
- Thrombozyten in G/l
- Hämoglobin in g/dl
- Hämatokrit in Fraktion
- MCV in fl
- MCH in pg
- MCHC in g/dl

3.1.2.3 Gerinnung

- Quick in Prozent
- INR
- aPTT in Sekunden
- Fibrinogen in mg/dl
- Antithrombin in Prozent
- D-Dimer in $\mu\text{g/ml}$

3.1.2.4 Sondermaterialien

- Urin-Osmolalität in mosmol/kg
- Natrium im Urin in mmol/l

3.1.2.5 Endokrinologie, Cytokine

- Cortisol in $\mu\text{g/dl}$
- Interleukin-6 in pg/ml
- TSH in $\mu\text{U/ml}$
- T4 in ng/dl
- T3 in pg/ml

3.1.3 Blutgasanalysen

Mit jeder Laborkontrolle und in festen täglichen Intervallen wurden Blutgasanalysen durchgeführt, von denen folgende Werte einbezogen wurden:

- pH-Wert
- $p_a\text{O}_2$ in mmHg
- $p_a\text{CO}_2$ in mmHg
- HCO_3^- in mmol/l
- Base Excess in mmol/l
- Lactat in mmol/l

3.2 Kriterien zur Einordnung der Organfunktionsstörungen

3.2.1 Zirkulatorische Dysregulation

Eine Kreislaufdysregulation wurde bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien diagnostiziert:

- Hypotonie mit systolischem Blutdruck < 90 mmHg oder mittlerem arteriellen Druck (MAP) < 70 mmHg
- Katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz mit Gabe von Noradrenalin/Adrenalin: Niedrige Katecholamindosis $\leq 0,4$ mg/h, hohe Katecholamindosis $> 0,4$ mg/h

3.2.2 Störungen der Lungenfunktion

Da alle Patienten aufgrund neurologischer Ausfälle maschinell ventiliert wurden, wurde die Lungenfunktion ausschließlich über die Oxygenierungsleistung mittels des Horovitz-Quotienten ausgewertet. Dieser ist definiert als p_{aO_2} / F_{iO_2} in mmHg [Horovitz et al., 1974]. Die Störung der Oxygenierung wurde gemäß der Berlin-Definition des akuten Lungenversagens [Ranieri et al., 2012, Rubenfeld et al., 2012] wie folgt eingeteilt:

- Leichtgradige Oxygenierungsstörung: Horovitz-Quotient 200 – 300 mmHg
- Mittelgradige Oxygenierungsstörung: Horovitz-Quotient 100 – 200 mmHg
- Hochgradige Oxygenierungsstörung: Horovitz-Quotient < 100 mmHg

3.2.3 Störungen der Leberfunktion

Störungen der Leberfunktion wurden gemäß dem verwendeten SOFA-Score (siehe 3.2.9) in Form einer Erhöhung des Serum-Bilirubins in mg/dl erfasst.

Leberfunktion normal, Grad 0: Serum-Bilirubin $< 1,2$ mg/dl

Leberfunktionsstörung Grad 1: Serum-Bilirubin 1,2-1,9 mg/dl

Leberfunktionsstörung Grad 2: Serum-Bilirubin 2,0-5,9 mg/dl

Leberfunktionsstörung Grad 3: Serum-Bilirubin 6-11,9 mg/dl

Leberfunktionsstörung Grad 4: Serum-Bilirubin ≥ 12 mg/dl

3.2.4 Störungen der Nierenfunktion

Störungen der Nierenfunktion wurden gemäß dem verwendeten SOFA-Score (siehe 3.2.9) in Form einer Erhöhung des Serum-Kreatinins in mg/dl erfasst.

Nierenfunktion normal, Grad 0: Serum-Kreatinin < 1,2 mg/dl

Nierenfunktionsstörung Grad 1: Serum-Kreatinin 1,2-1,9 mg/dl

Nierenfunktionsstörung Grad 2: Serum-Kreatinin 2,0-3,4 mg/dl

Nierenfunktionsstörung Grad 3: Serum-Kreatinin 3,5-4,9 mg/dl oder Diurese < 500 ml/24h

Nierenfunktionsstörung Grad 4: Serum-Kreatinin \geq 5 mg/dl oder Diurese < 200 ml/24h

3.2.5 Endokrinologische Störungen

3.2.5.1 Glucosetoleranzstörung

In Anlehnung an die Kriterien der *American Diabetes Association* zur gestörten Glucosetoleranz [American Diabetes Association, 2014] lag eine Dysregulation des Glucosestoffwechsels bei Auftreten eines der folgenden Kriterien vor:

- Blutglucose > 140 mg/dl
- Insulingabe in den 48 Stunden vor dem Untersuchungszeitpunkt

3.2.5.2 Diabetes insipidus

Ein Diabetes insipidus lag bei Erfüllung von zwei der folgenden Kriterien vor [Makaryus et al., 2006, Di Iorgi et al., 2012, Christ-Crain et al., 2021]:

- Polyurie > 3,5 l/24h
- Urin-Osmolalität < 200 mosmol/kg
- Hypernatriämie > 150 mmol/l
- Negativbilanz ohne Gabe von Schleifendiuretika
- Desmopressin-Gabe in den 48 Stunden vor dem Untersuchungszeitpunkt

3.2.5.3 Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Cortisol-Spiegel wurden wie folgt bewertet [Charmandari et al., 2014]:

- Cortisol $< 3,63 \mu\text{g/dl}$: gesicherte sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz
- Cortisol $3,63\text{--}18,15 \mu\text{g/dl}$: sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz nicht auszuschließen
- Cortisol $> 18,15 \mu\text{g/dl}$: Ausschluss sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz

Darüber hinaus wurde erhoben, wie viele Patienten in den 24 Stunden vor dem Untersuchungszeitpunkt eine Gabe von Hydrocortison zur Behandlung einer sekundären oder tertiären NNR-Insuffizienz erhielten.

3.2.5.4 Hypothyreose

Ein Low-T3-Syndrom wurde bei Vorliegen der beiden folgenden Kriterien festgestellt:

- TSH normwertig
- T3 $< 2,5 \text{ pg/ml}$

Eine primäre Hypothyreose wurde bei Vorliegen der beiden folgenden Kriterien festgestellt:

- TSH $> 3,8 \mu\text{U/ml}$
- T3 $< 2,5 \text{ pg/ml}$

Eine sekundäre oder tertiäre Hypothyreose wurde bei Vorliegen der beiden folgenden Kriterien festgestellt:

- TSH $< 0,44 \mu\text{U/ml}$
- T3 $< 2,5 \text{ pg/ml}$

3.2.6 Gerinnungsstörungen

Analog zu den Kriterien für Gerinnungsstörungen und die DIC der *Japanese Association for Acute Medicine* und der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* [Takemitsu et al., 2011, Iba et al., 2018, Suzuki et al., 2018] wurde eine Gerinnungsstörung bei Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien angenommen:

- Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 30 % vom Ausgangswert
- Pathologischer Spontan-Quick-Wert $< 70 \%$ bzw. INR $> 1,2$ ohne Antikoagulation
- D-Dimer $> 4 \mu\text{g/ml}$

3.2.7 Störung der Temperaturregulation

Eine Störung der Temperaturregulation wurde als Auftreten einer Hypothermie $< 36,0^{\circ}\text{C}$ trotz Wärmemaßnahmen oder einer Temperaturerhöhung über $37,5^{\circ}\text{C}$ definiert.

3.2.8 Neurologische Ausfälle

Für die vorliegende Untersuchung galten die „Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes der Bundesärztekammer in der dritten Fortschreibung von 1997“ [Bundesärztekammer, 1998], da bei allen Patienten der IHA vor der vierten Fortschreibung von 2015 eintrat.

Definitionsgemäß lagen bei allen Patienten alle folgenden neurologischen Ausfälle vor:

- Bewusstlosigkeit (Koma) ohne zentralnervös dämpfende Medikamente
- Pupillen beidseits lichtstarr und ohne Mydriatikum mittelweit bis weit
- Fehlen des okulozephalen Reflexes
- Fehlen des Kornealreflexes
- Fehlen von Reaktionen auf Schmerzreize im Trigeminiusbereich
- Fehlen des Pharyngeal- und Trachealreflexes
- Ausfall der Spontanatmung

3.2.9 SOFA-Score

Der SOFA-Score (siehe 1.4) wurde in der vorliegenden Arbeit für alle Patienten und Verlaufszeitpunkte ausgewertet. Hierbei wurde die von der *European Society for Intensive Care Medicine* veröffentlichte Form [Vincent et al., 1996a] verwendet. Aufgrund fehlender Angaben zum aktuellen Körpergewicht der Patienten wurde zur Eingruppierung des Katecholaminbedarfs standardmäßig ein Gewicht von 70 kg angenommen.

SOFA-Score		Punkte				
Organ	Parameter	0	1	2	3	4
Lunge	Horovitz-Quotient p_aO_2 / F_iO_2 [mmHg]	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Niere	Kreatinin [mg/dl] oder Ausfuhr [ml/24h]	< 1,2 -	1,2-1,9 -	2,0-3,4 -	3,5-4,9 < 500	$\geq 5,0$ < 200
Leber	Bilirubin [mg/dl]	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	$\geq 12,0$
Herz/ Kreislauf	MAP [mmHg] oder Katecholamindosis*	MAP > 70	MAP < 70	niedrig*	mittel*	hoch*
Blut/ Gerinnung	Thrombozyten [G/l]	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Zentrales Nervensystem	Glasgow Coma Scale	15	14-13	12-10	9-6	< 6

Tabelle 1: SOFA-Score mit Parametern und Kriterien

*Katecholamindosis:

niedrig = Dobutamin für mindestens eine Stunde, unabhängig von der Dosierung

mittel = Adrenalin/Noradrenalin $\leq 0,4$ mg/h = $0,1$ μ g/kg-min bei 70 kg Körpergewicht

hoch = Adrenalin/Noradrenalin $> 0,4$ mg/h = $0,1$ μ g/kg-min bei 70 kg Körpergewicht

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und das graphische Design der verwendeten Abbildungen erfolgte mittels MedCalc (MedCalc Software, Belgien) für Microsoft Windows. Alle Prozentangaben sind auf ganze Zahlen gerundet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen am Klinikum der LMU München im Zeitraum von Januar 2007 bis einschließlich Juni 2014 der IHA eintrat, betrug 63. Von 8 Patienten waren keine Akten verfügbar und damit keine voll verwertbaren Daten vorhanden, woraufhin diese Patienten von der Studie ausgeschlossen werden mussten. Somit wurden 55 Patienten in die Studie eingeschlossen.

4.1.1 Zeitliche Verteilung

Abbildung 1 zeigt die zeitliche Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf den Zeitraum Januar 2007 bis Juni 2014.

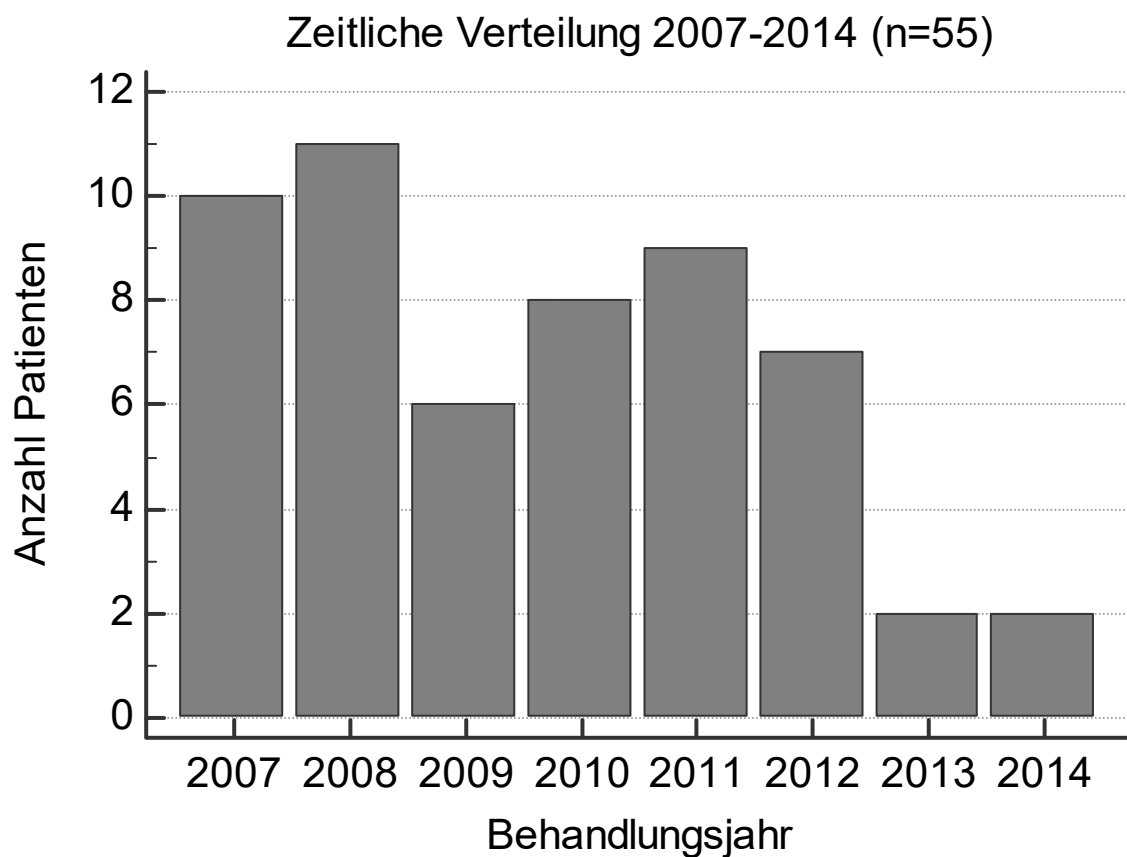


Abbildung 1: Verteilung der Patienten auf den Behandlungszeitraum

4.1.2 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv (n=55) bestand zu 49 % aus weiblichen Patienten (n=27) und zu 51 % aus männlichen Patienten (n=28).

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung des Patientenkollektivs. Das minimale Alter lag bei 20 Jahren, das maximale Alter bei 85 Jahren, das mittlere Alter bei 54 Jahren. Die Summe von 101 % entsteht durch Rundung.

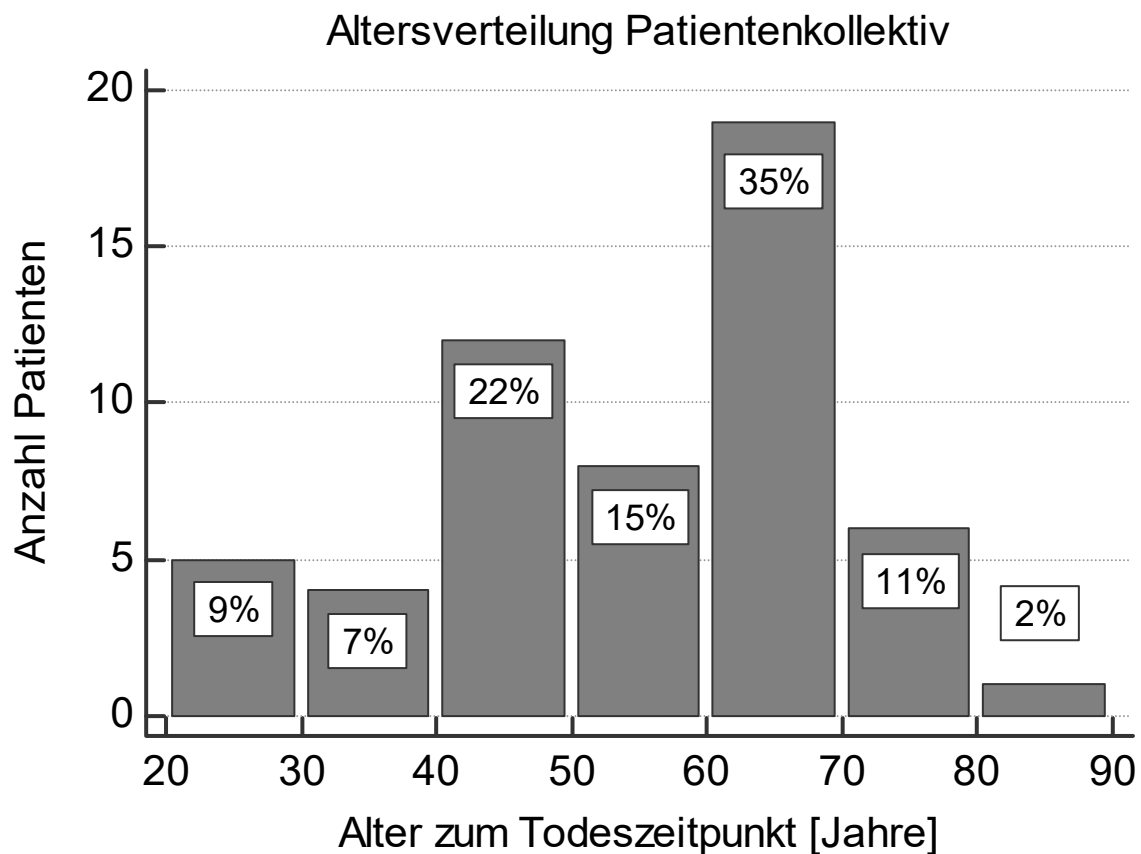


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs

4.1.3 Behandlungsdiagnosen

Die Haupt-Behandlungsdiagnosen und damit letztlich Todesursachen waren fünf Gruppen zuzuordnen:

1. Blutung (n=25)
2. Infarkt/Embolie (n=16)
3. Trauma (n=9)
4. Tumorleiden/Schwellung (n=2)
5. Hypoxie (n=2)

In einem Fall blieb die Hauptursache für den IHA unklar.

In der größten Subgruppe Hirnblutung werden die Blutungsentitäten Subduralblutung (n=1), Subarachnoidalblutung (n=13) und intrazerebrale Blutung (n=11) zusammengefasst.

Die Aufteilung und Häufigkeit der Diagnosegruppen ist in Abbildung 3 dargestellt.

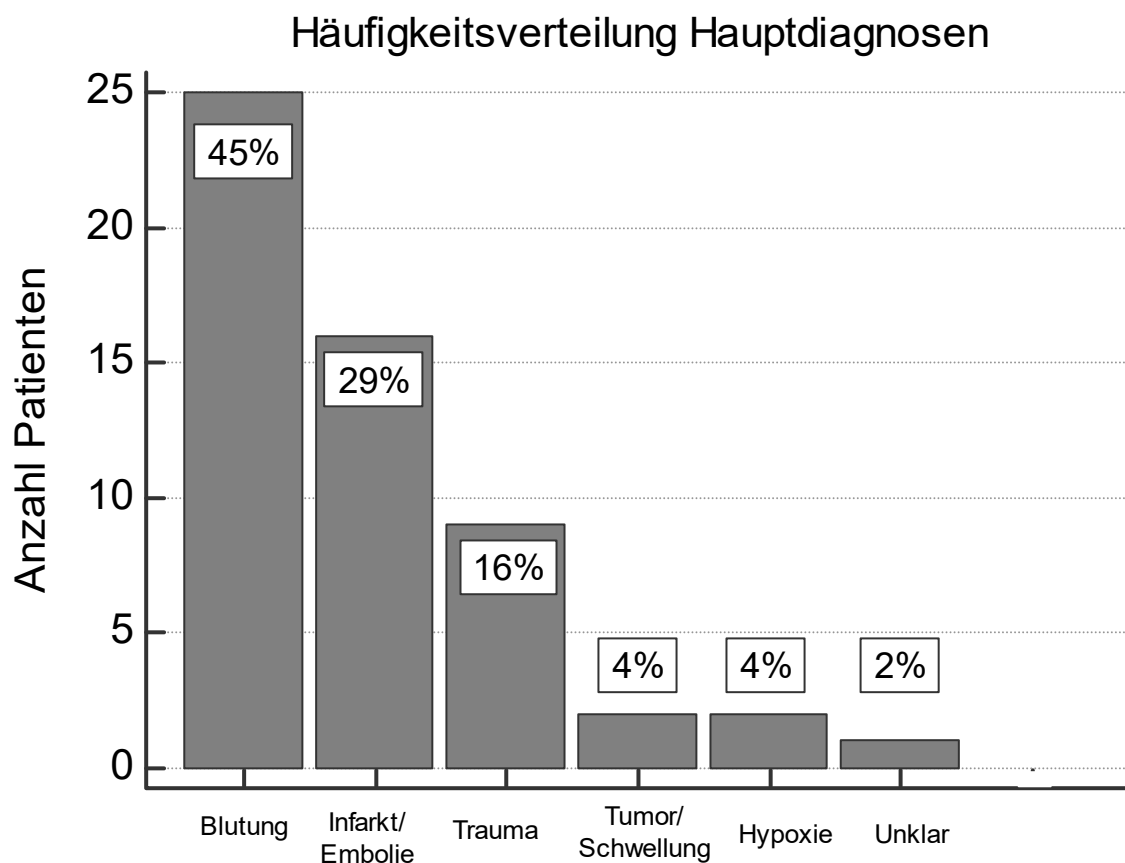


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der zum IHA führenden Diagnosen

4.2 Zirkulatorische Dysregulation

Die zirkulatorische Dysregulation ist eine der Hauptstörungen im Rahmen des IHA. Bei allen untersuchten Patienten (n=55) lag zu mindestens einem Zeitpunkt eine katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz vor, entsprechend einem SOFA-Score von 3-4.

Zu 26 % der untersuchten Zeitpunkte war keine Katecholaminpflichtigkeit zu verzeichnen. Demgegenüber stehen 33 % der untersuchten Zeitpunkte mit deutlicher Dysregulation und Noradrenalin-Dosen > 0,4 mg/h.

Die Gesamtverteilung aller erhobenen Noradrenalin-Dosiswerte wird in Abbildung 4 gezeigt.

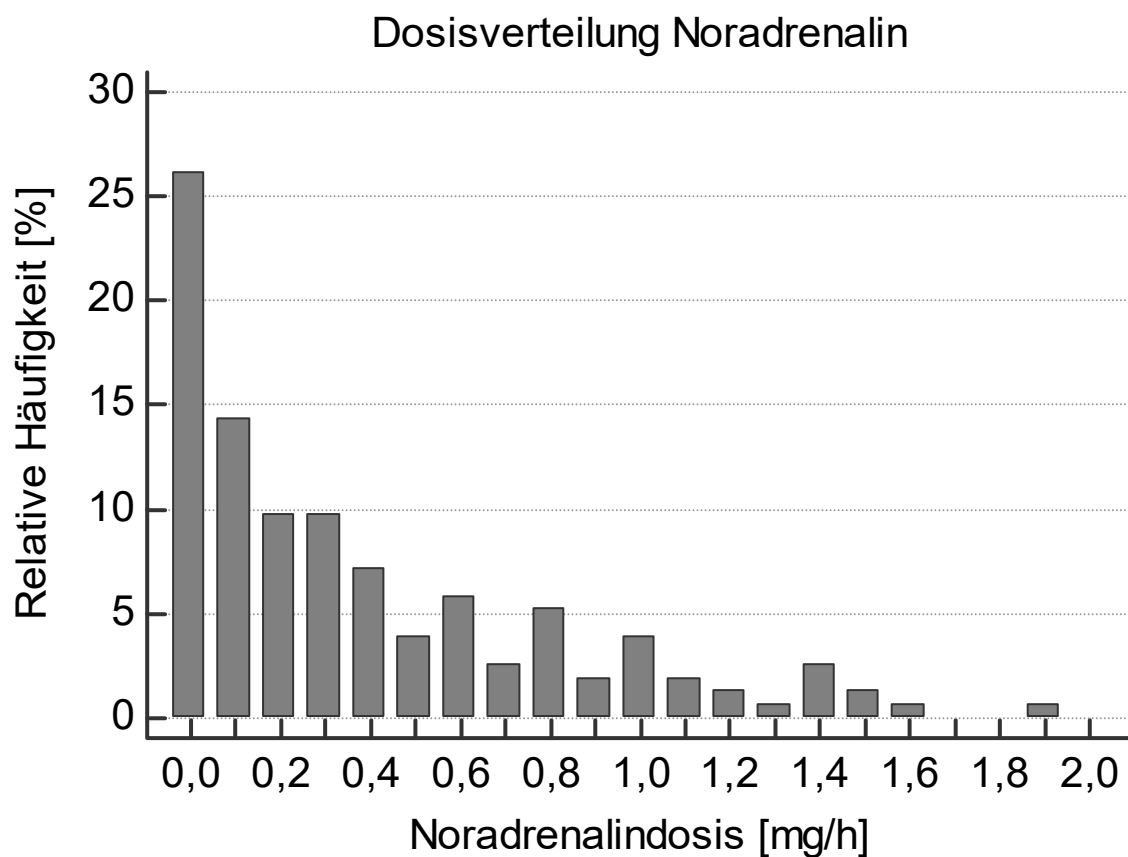


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Noradrenalin-Dosis

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Maximaldosis pro Patient auf die Dosisbereiche $\leq 0,4$ mg/h und $> 0,4$ mg/h. Eine Katecholamindosis von Adrenalin oder Noradrenalin über 0,4 mg/h wurde von 64 % der Patienten (n=35) zu mindestens einem Zeitpunkt benötigt.

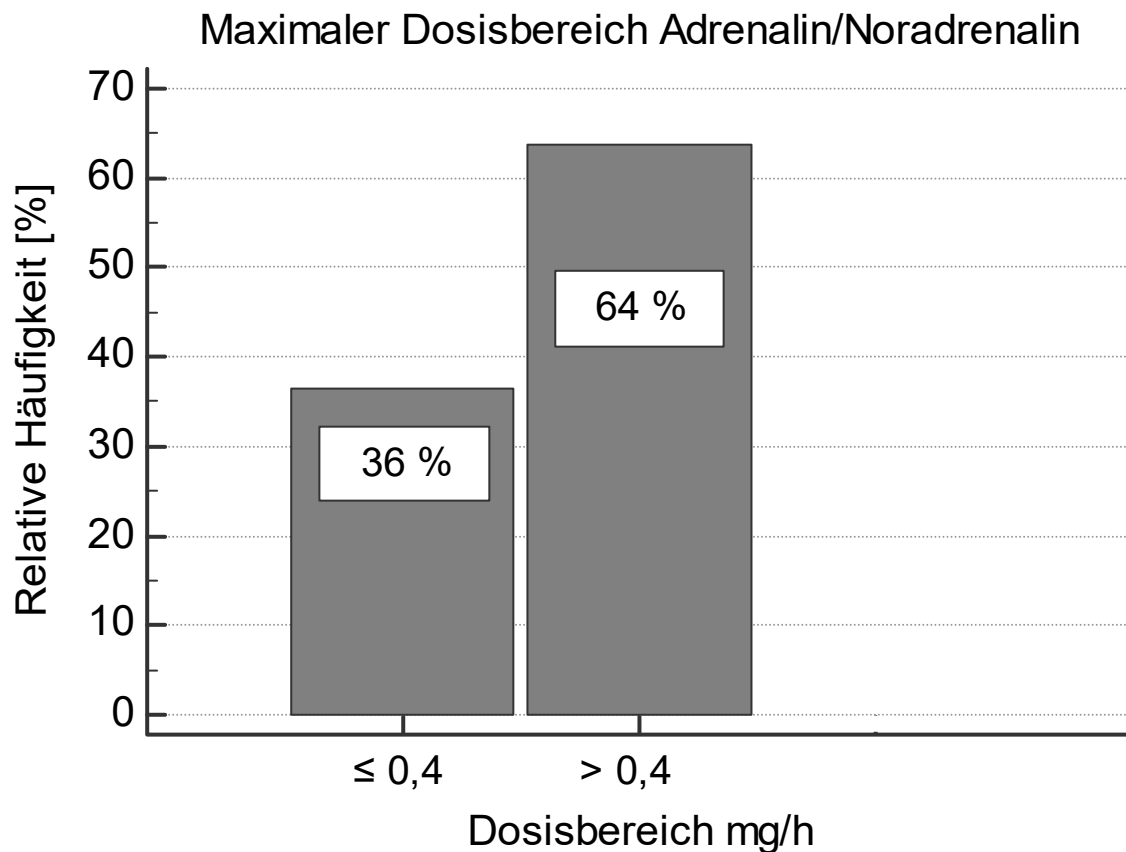


Abbildung 5: Dosisbereich der Maximaldosis pro Patient für Adrenalin/Noradrenalin

Hieraus ergibt sich die Verteilung der Schweregrade aller erhobenen SOFA-Scores zur Kreislaufdysregulation, welche in Abbildung 6 gezeigt wird. Die hohen Scores von 3 und 4 nehmen zusammen 79 % aller untersuchten Zeitpunkte ein.

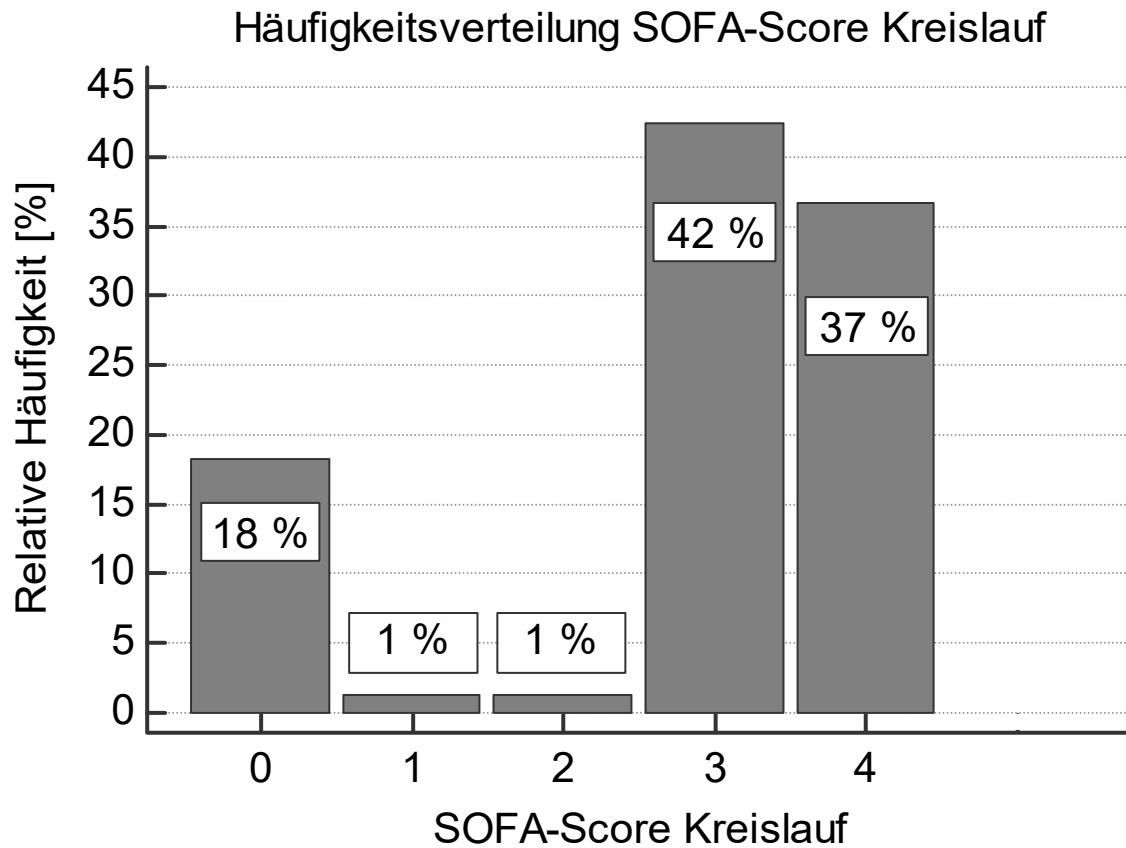


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Kreislaufdysregulation

4.3 Störungen der Lungenfunktion

Eine Oxygenierungsstörung als Ausdruck einer Lungenfunktionsstörung lag bei 82 % aller Patienten (n=45) zu mindestens einem Zeitpunkt vor.

Eine höhergradige Oxygenierungsstörung mit einem SOFA-Score von 3 und mehr, der Berlin-Definition einem moderaten bis schweren ARDS entsprechend, lag bei 25 % der Patienten (n=14) zu mindestens einem Zeitpunkt vor.

In der Analyse aller untersuchten Zeitpunkte zeigte sich bei kumulativ 73 % der Zeitpunkte eine Oxygenierungsstörung, wobei sich der deutlich überwiegende Anteil auf die moderaten Scores von 1 und 2 aufteilte. Eine höhergradige Oxygenierungsstörung in Form eines Scores von 3 oder 4 war zu 12 % aller Zeitpunkte zu verzeichnen.

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Schweregrade aller erhobenen SOFA-Scores zur Lungenfunktion.

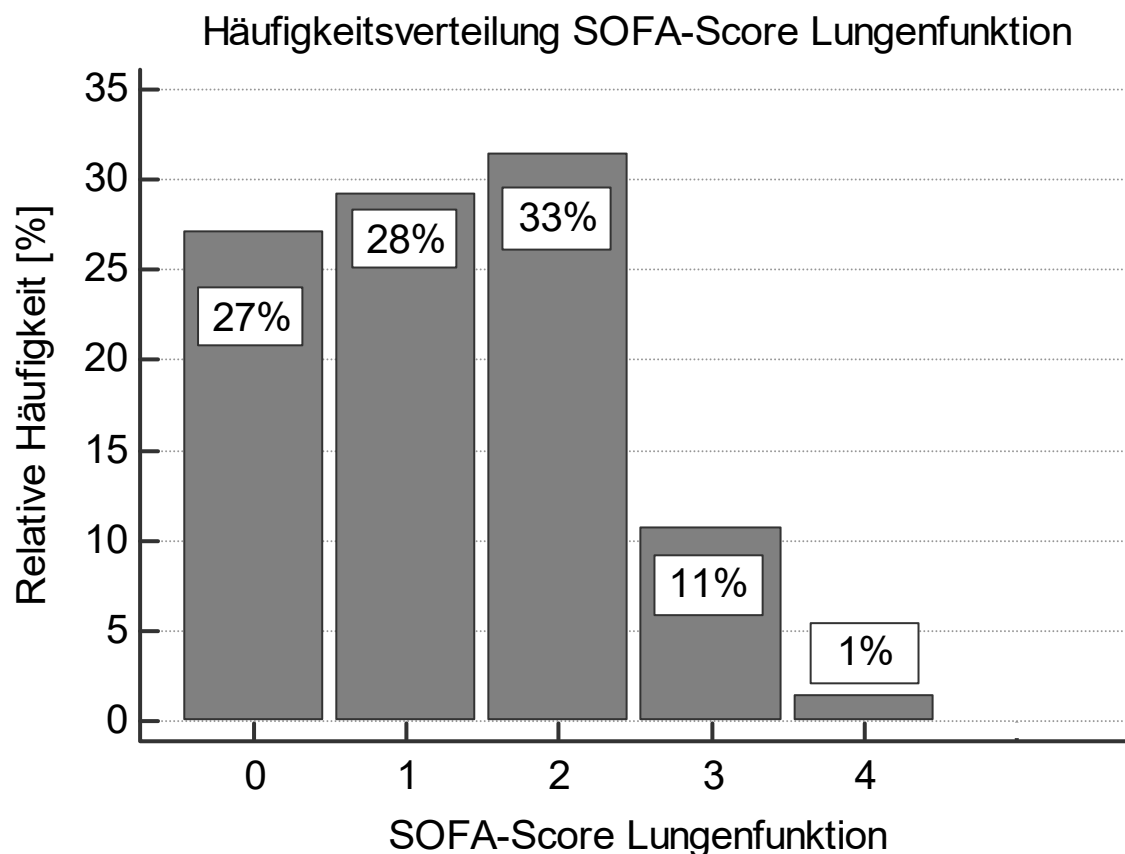


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Lungenfunktion

4.4 Störungen der Leberfunktion

Eine Bilirubinerhöhung als Ausdruck einer Leberfunktionsstörung in der Beurteilung gemäß SOFA-Score trat bei 31 % der Patienten (n=17) zu mindestens einem Zeitpunkt auf, eine hochgradige Leberfunktionsstörung, durch SOFA-Scores von 3 oder 4 ausgedrückt lag bei 4 % aller Patienten (n=2) zu mindestens einem Zeitpunkt vor.

Zu 76 % aller untersuchten Zeitpunkte war ein normwertiges Bilirubin entsprechend einem SOFA-Score von 0 zu verzeichnen. Zudem fanden sich in lediglich 3 % aller untersuchten Zeitpunkte hohe SOFA-Scores von 3 und 4 als Ausdruck einer hochgradigen Leberfunktionsstörung.

Abbildung 8 zeigt die Verteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Leberfunktion. Die Gesamtsumme von 101 % entsteht durch Rundung.

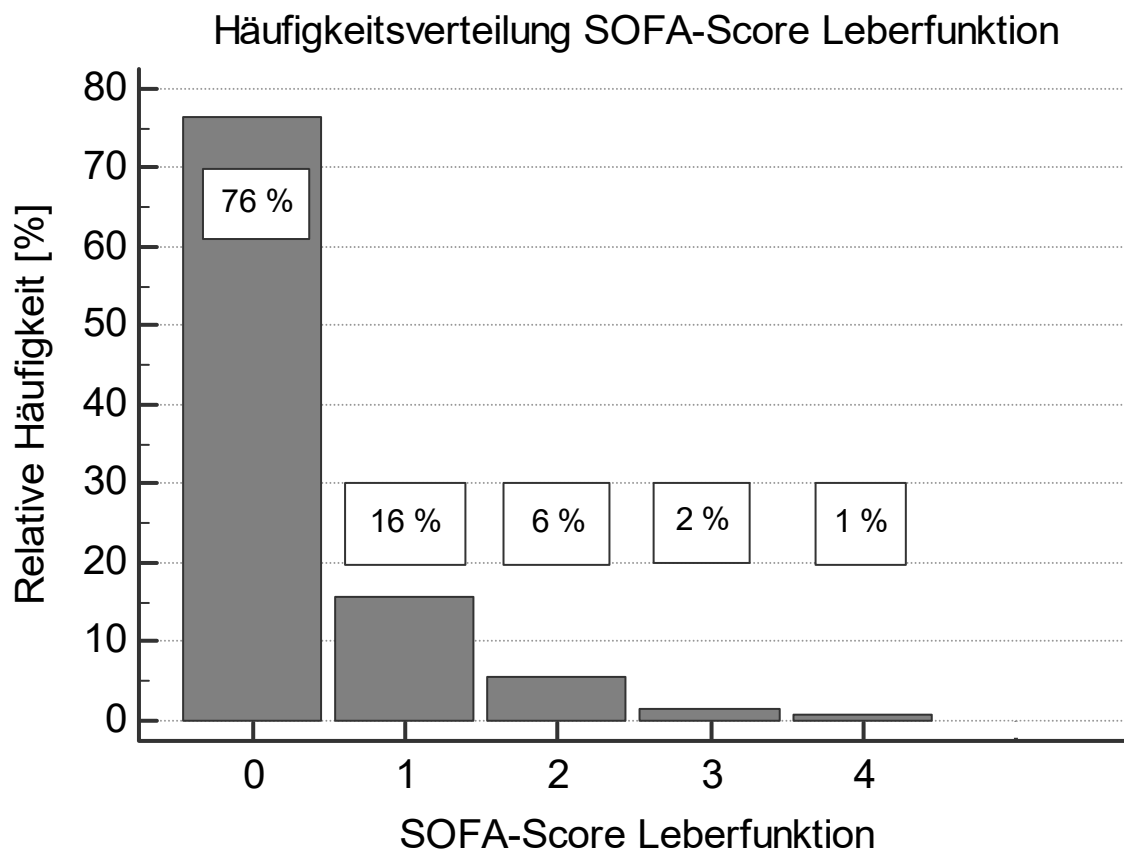


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Leberfunktion

Eine Erhöhung der Transaminasen GOT/GPT trat bei 60 % der Patienten (n=33) zu mindestens einem Zeitpunkt und bei 46 % aller untersuchten Zeitpunkte auf.

4.5 Störungen der Nierenfunktion

Die qualitative Nierenfunktion blieb im deutlich überwiegenden Teil regelrecht. Bei 25 % der Patienten (n=14) lag zu mindestens einem Zeitpunkt eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion vor.

Ein SOFA-Score von 4 war bei keinem Patienten zu verzeichnen, ein Score von 3 lag lediglich bei einem Patienten vor. Zu 81% der Zeitpunkte lag der Score bei 0 Punkten. Insgesamt waren also moderate Einschränkungen der Nierenfunktion zu verzeichnen.

Abbildung 9 zeigt die Verteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Nierenfunktion.

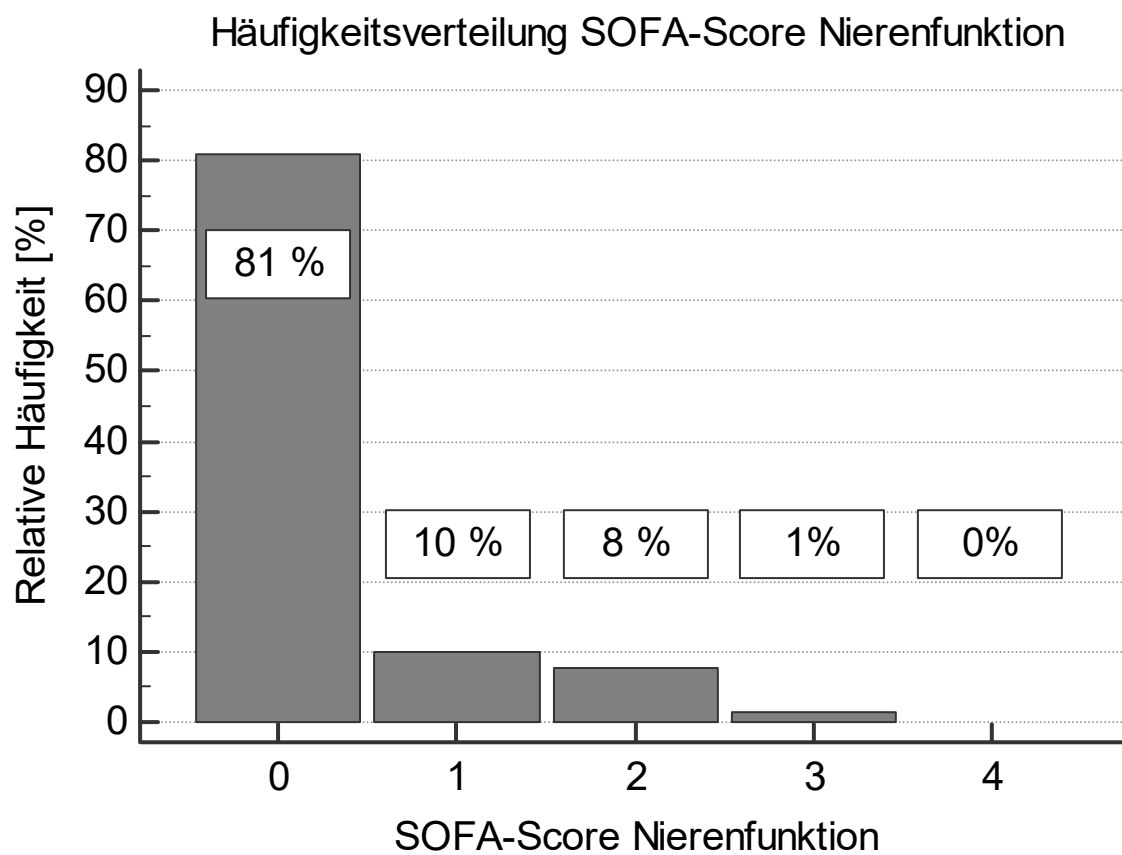


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Nierenfunktion

4.6 Endokrinologische Störungen

4.6.1 Glucosetoleranzstörung

Eine Glucosetoleranzstörung gemäß den unter 3.2.5.1 angegebenen Kriterien lag bei 91 % der Patienten (n=50) zu mindestens einem der untersuchten Zeitpunkte vor. Abbildung 10 zeigt die Verteilung aller erhobenen Glucosespiegel.

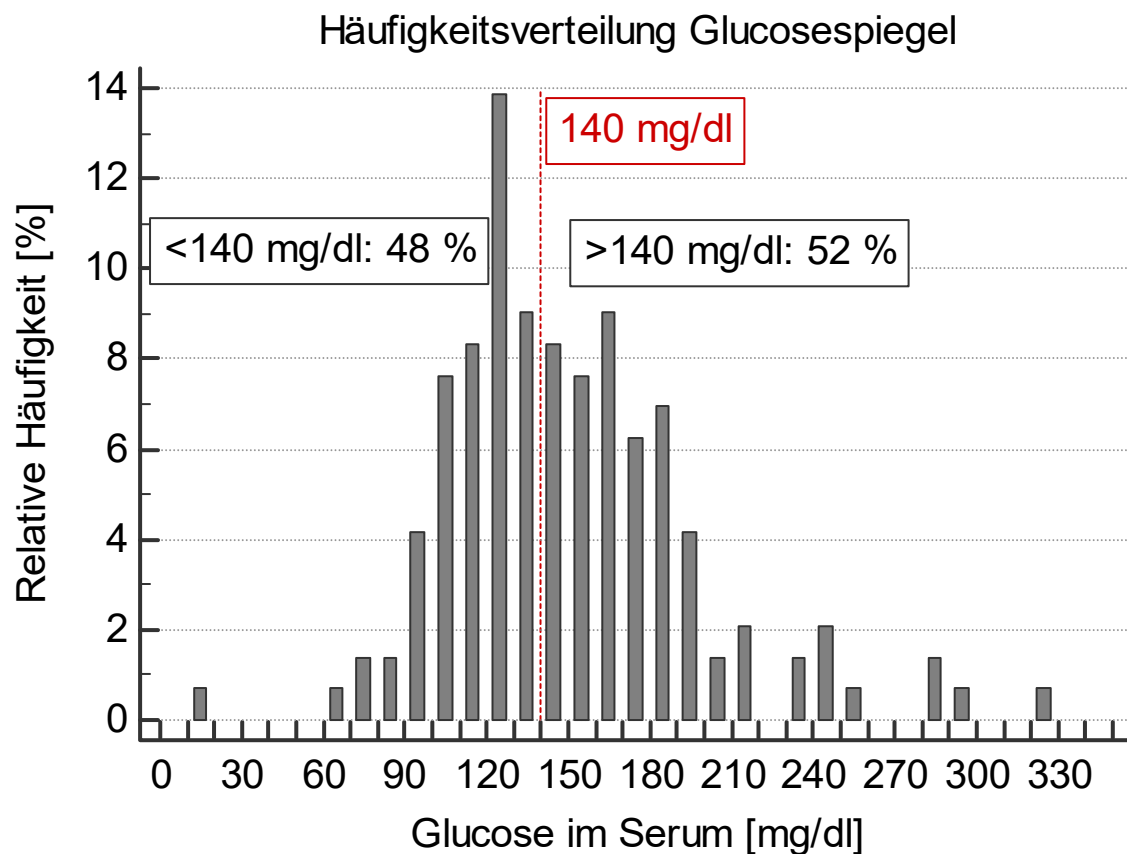


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Serum-Glucosespiegel

Hier wird deutlich, dass in ca. der Hälfte der Messungen erhöhte Werte über 140 mg/dl vorlagen. Das arithmetische Mittel betrug 150 mg/dl. Eine Therapie mit Insulin in Form von kontinuierlicher Applikation oder über Bolusgaben wurde bei 56 % der Patienten (n=31) zu mindestens einem Zeitpunkt nötig.

4.6.2 Diabetes insipidus

Die Analyse der für das Vorliegen eines Diabetes insipidus maßgeblichen Kriterien Natrium-Spiegel, Urin-Osmolalität, quantitative Diurese, Vorliegen einer Negativbilanz und Notwendigkeit zur Desmopressingabe ist im Folgenden dargestellt.

Bei 62 % der Patienten (n=41) lag zu mindestens einem Zeitpunkt eine ausgeprägte Hybernatriämie über 150 mmol/l vor. Abbildung 11 zeigt die Verteilung aller erhobenen Serum-Natriumspiegel, wobei zu 63 % aller untersuchten Zeitpunkte eine Hybernatriämie und zu 40 % aller untersuchten Zeitpunkte eine deutliche Hybernatriämie über 150 mmol/l vorlag.

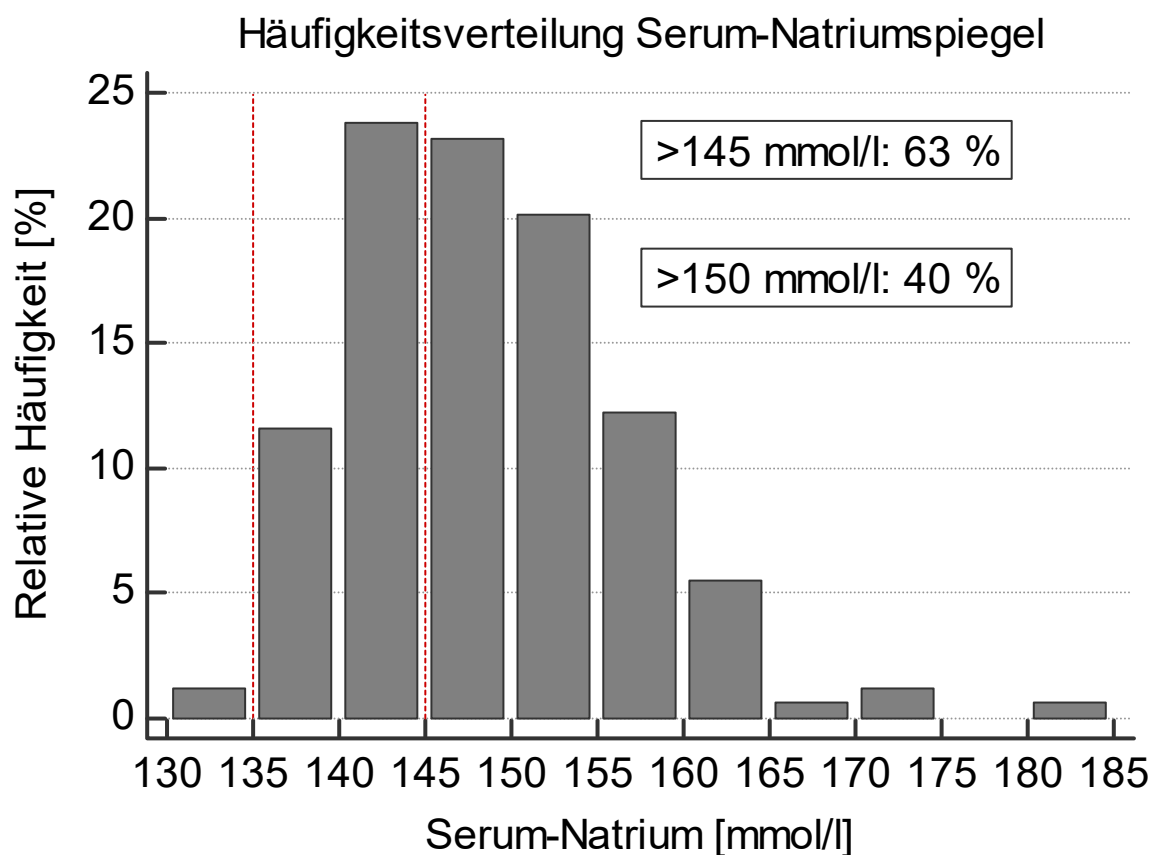


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Serum-Natriumspiegel

Eine Bestimmung der Urin-Osmolalität erfolgte lediglich bei 17 Patienten. Bei 35 % der untersuchten Patienten (n=6) lag diese zu mindestens einem Zeitpunkt unter 200 mosmol/kg.

Eine Polyurie von über 3,5 l in 24 Stunden war bei 73 % der Patienten (n=40) zu verzeichnen. Abbildung 12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ausscheidungsmenge in den 24 Stunden vor Feststellung des IHA.

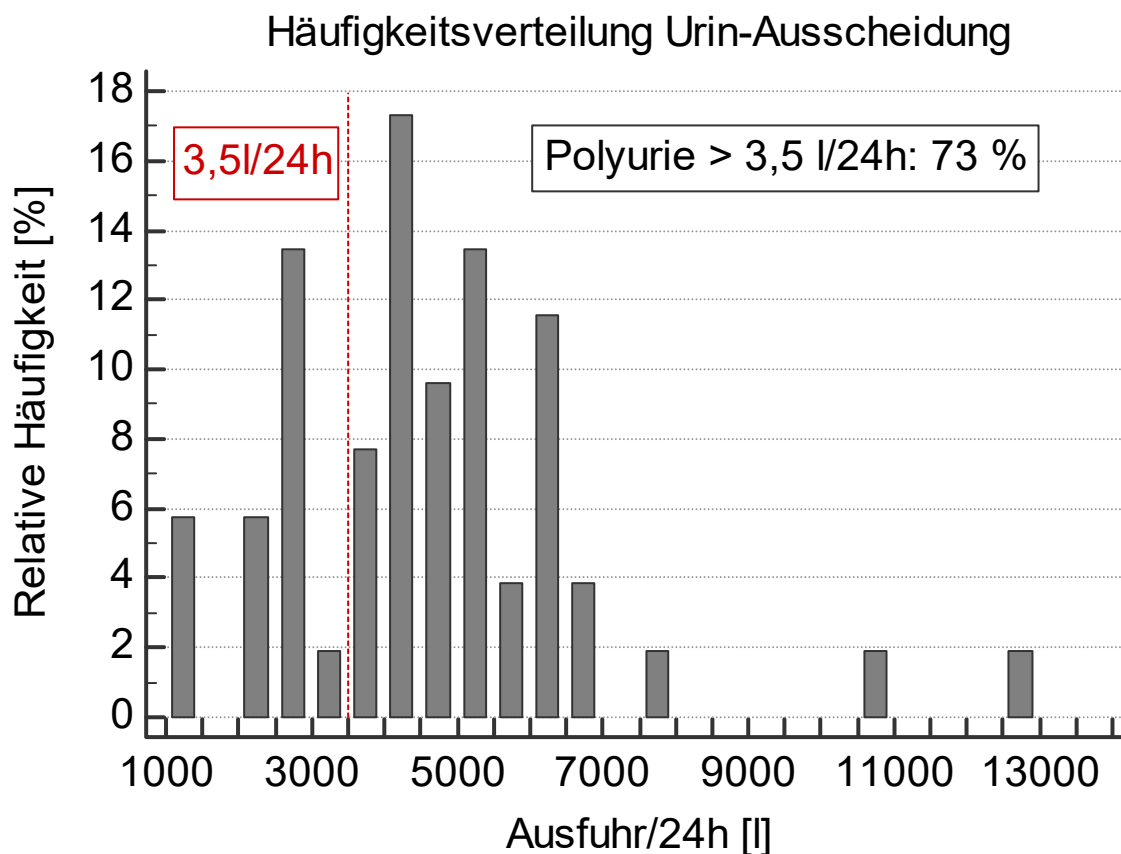


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Ausscheidungsmenge in den 24 Stunden vor Feststellung des IHA

Trotz Flüssigkeitssubstitution wiesen 36 % aller Patienten (n=20) eine Negativbilanz auf. Bei 18 % der Patienten (n=10) war die Gabe von Desmopressin notwendig.

Gemäß den in 3.2.5.2 angegebenen Diagnosekriterien lag damit bei 65 % aller Patienten (n=36) ein Diabetes insipidus vor.

4.6.3 Nebennierenrindeninsuffizienz

Bei 42 % aller Patienten (n=23) wurde eine Hydrocortisonsubstitution bei Verdacht auf eine sekundäre oder tertiäre NNR-Insuffizienz durchgeführt. Der Großteil dieser Patienten verteilte sich auf die Jahre 2009-2014. Lediglich 3 Patienten erhielten in den Jahren 2007 und 2008 eine Hydrocortison-Substitution.

Cortisolspiegel lagen von 15 Patienten vor, jedoch erhielten 14 dieser Patienten eine Hydrocortison-Substitution, sodass die Cortisolwerte nur eingeschränkt verwertbar waren.

Kein Patient bot einen Cortisonspiegel unter 3,63 µg/dl, ohne Hydrocortison-Substitution einer sicheren sekundären/tertiären NNR-Insuffizienz entsprechend (siehe 3.2.5.3).

Bei 33 % der Patienten (n=5) lag zu mindestens einem Zeitpunkt ein Cortisolspiegel zwischen 3,63 µg/dl und 18,14 µg/dl vor, sodass eine sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz denkbar wäre. Dies war auch bei dem Patienten ohne Hydrocortison-Substitution der Fall. Insgesamt 38 % aller vorliegenden Cortisolspiegel lagen unter 18,14 µg/dl.

Bei 67% der Patienten (n=10) lag ein Cortisolspiegel über 18,14 µg/dl vor, was ohne Hydrocortison-Substitution einem Ausschluss einer sekundären/tertiären NNR-Insuffizienz entspräche (siehe 3.2.5.3).

4.6.4 Hypothyreose

Von 28 Patienten lagen TSH-Werte und von 24 Patienten T3-Werte vor.

Bei 67 % der Patienten (n=16) war zu mindestens einem Zeitpunkt ein erniedrigter T3-Wert zu verzeichnen. Kumulativ 73 % aller erhobenen T3-Werte lagen im erniedrigten Bereich (Abbildung 13).

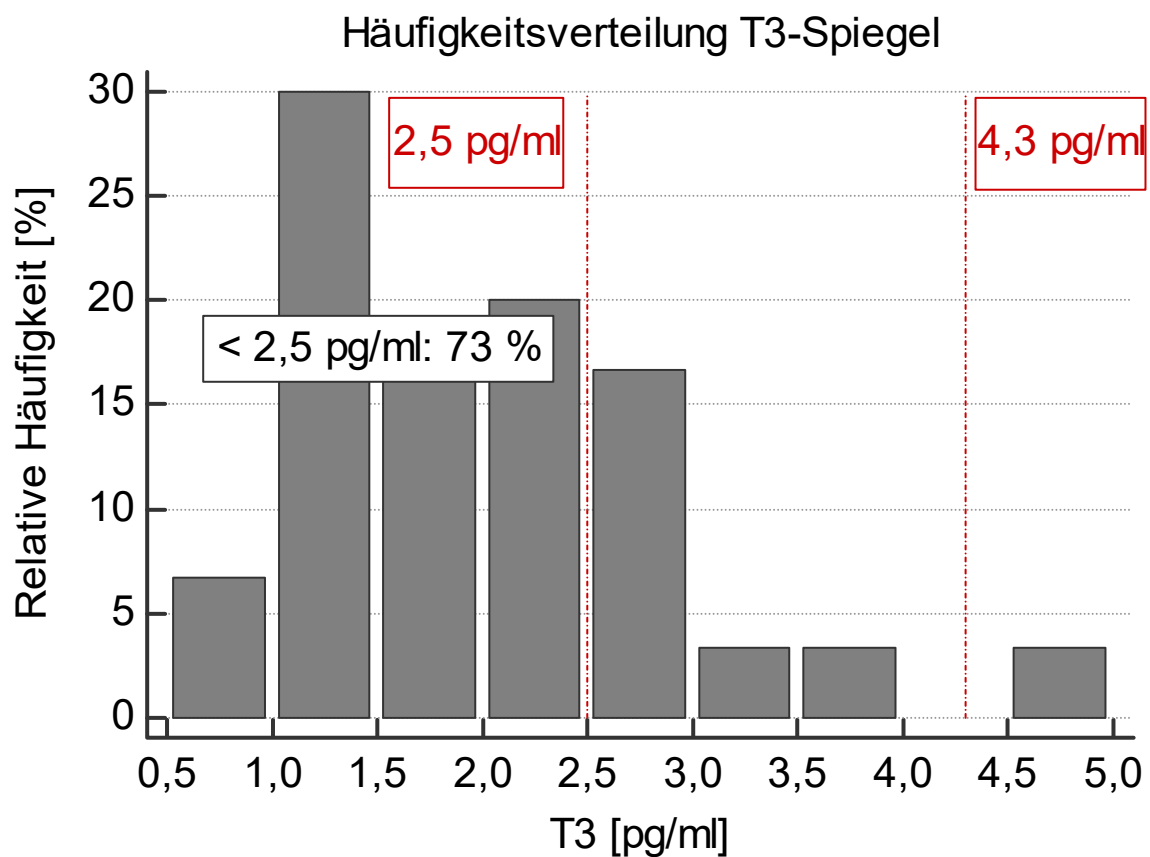


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen T3-Spiegel

Ein Low-T3-Syndrom lag bei 25 % der Patienten (n=7) zu mindestens einem Zeitpunkt vor.

Eine primäre Hypothyreose lag bei 11 % der Patienten (n=3) vor.

Darüber hinaus war bei 32 % der Patienten (n=9) eine sekundäre/tertiäre Hypothyreose zu verzeichnen.

4.7 Gerinnungsstörungen

Bei 20 % der Patienten (n=11) kam es im Beobachtungszeitraum zu einem relevanten Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 30 % vom Ausgangswert. Abbildung 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Thrombozytenwerte.

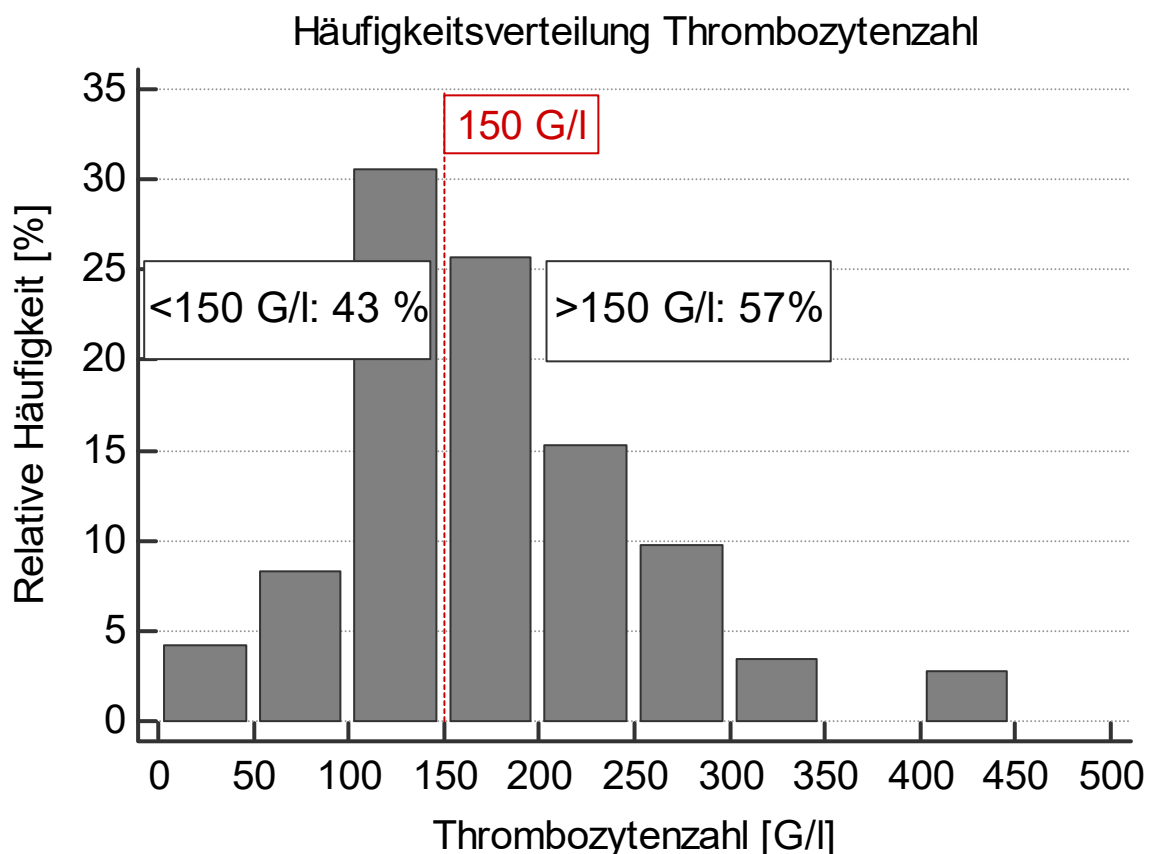


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Thrombozytenwerte

Einen erniedrigten Quick-Wert bzw. einen erhöhten INR-Wert zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt boten 38 % der Patienten (n=21).

Bei 56 % der Patienten (n=31) kam es zu einer D-Dimer-Erhöhung über 4 $\mu\text{g/ml}$ zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt, bei 11 % der Patienten (n=6) lag zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt ein maximaler D-Dimer-Wert von > 34 $\mu\text{g/ml}$ vor.

Abbildung 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung aller erhobenen D-Dimer-Spiegel.

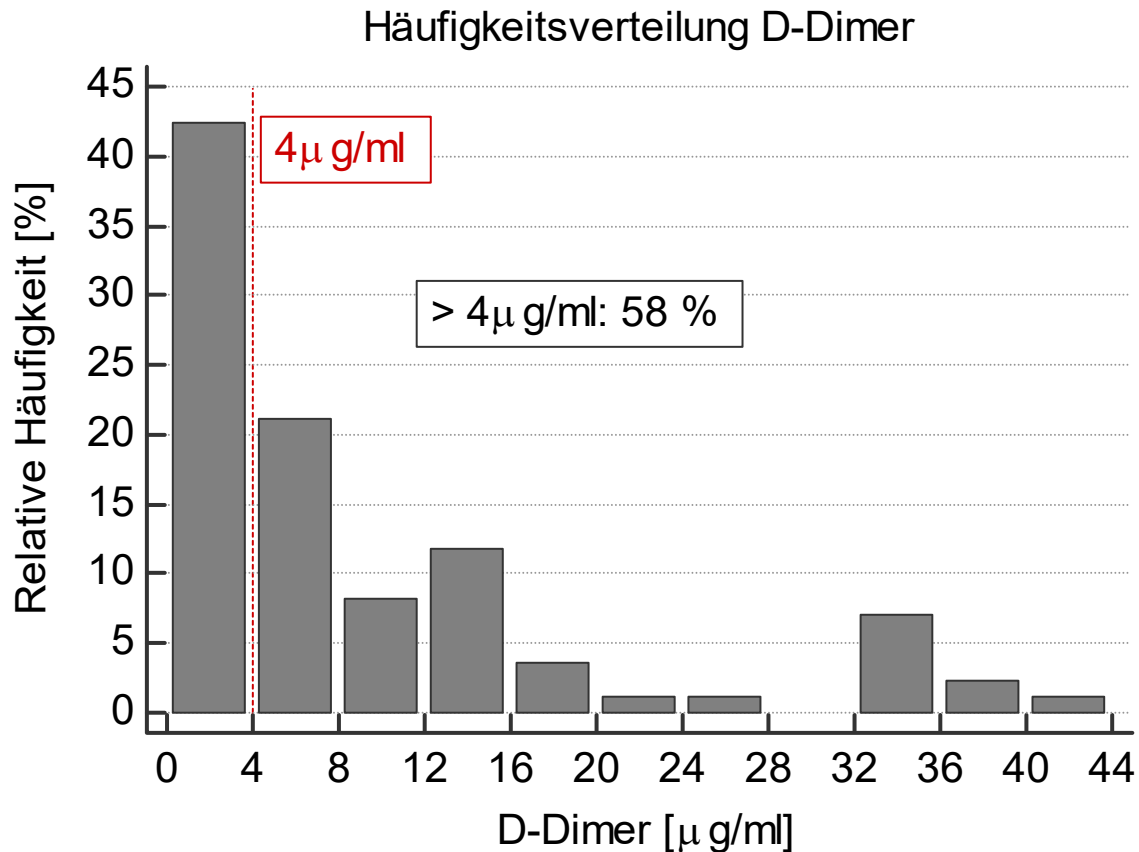


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen D-Dimer-Spiegel

Gemäß den in 3.2.6 dargestellten Diagnosekriterien aus Abfall der Thrombozytenzahl, erhöhtem INR-Wert oder D-Dimer-Erhöhung fand sich bei 75 % der Patienten (n=41) eine Störung der Blutgerinnung.

4.8 Störungen der Temperaturregulation

Eine Hypothermie $< 36\text{ °C}$ trotz Wärmemaßnahmen als Ausdruck einer Temperaturregulationsstörung lag bei 49 % der Patienten ($n=27$) zu mindestens einem Zeitpunkt vor, sowie zu 26 % aller untersuchten Zeitpunkte.

Eine Hyperthermie $> 37,5\text{ °C}$ lag bei 29 % der Patienten ($n=16$) zu mindestens einem Zeitpunkt vor, sowie zu 20 % aller untersuchten Zeitpunkte.

Abbildung 16 zeigt die Verteilung aller im Rahmen der Studie erhobenen Temperaturwerte. Lediglich 54 % der Werte lagen im streng normothermen Bereich und damit 46 % aller Werte außerhalb des Normbereichs.

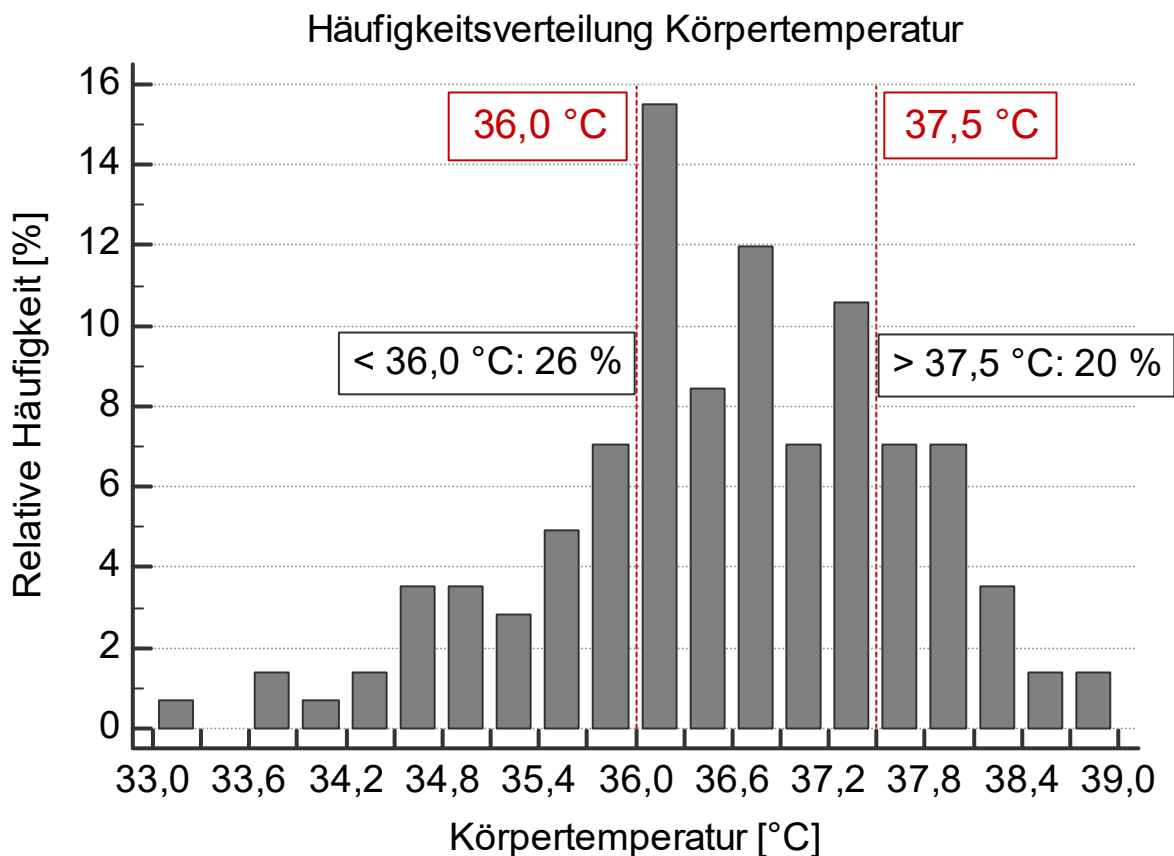


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Temperaturwerte

4.9 Gesamtkrankheitsschwere/SOFA-Score

Abbildung 17 zeigt die Gesamtkrankheitsschwere anhand der Verteilung aller erhobenen Gesamt-SOFA-Scores. Der niedrigste Wert betrug aufgrund der neurologischen Schäden 4 Punkte, der höchste Wert lag bei 21 Punkten. 72 % aller Werte lagen bei 8 Punkten und mehr, was einem Ausfall von zwei Organsystemen entspräche. Das arithmetische Mittel betrug $8,7 \pm 2,8$ Punkte.

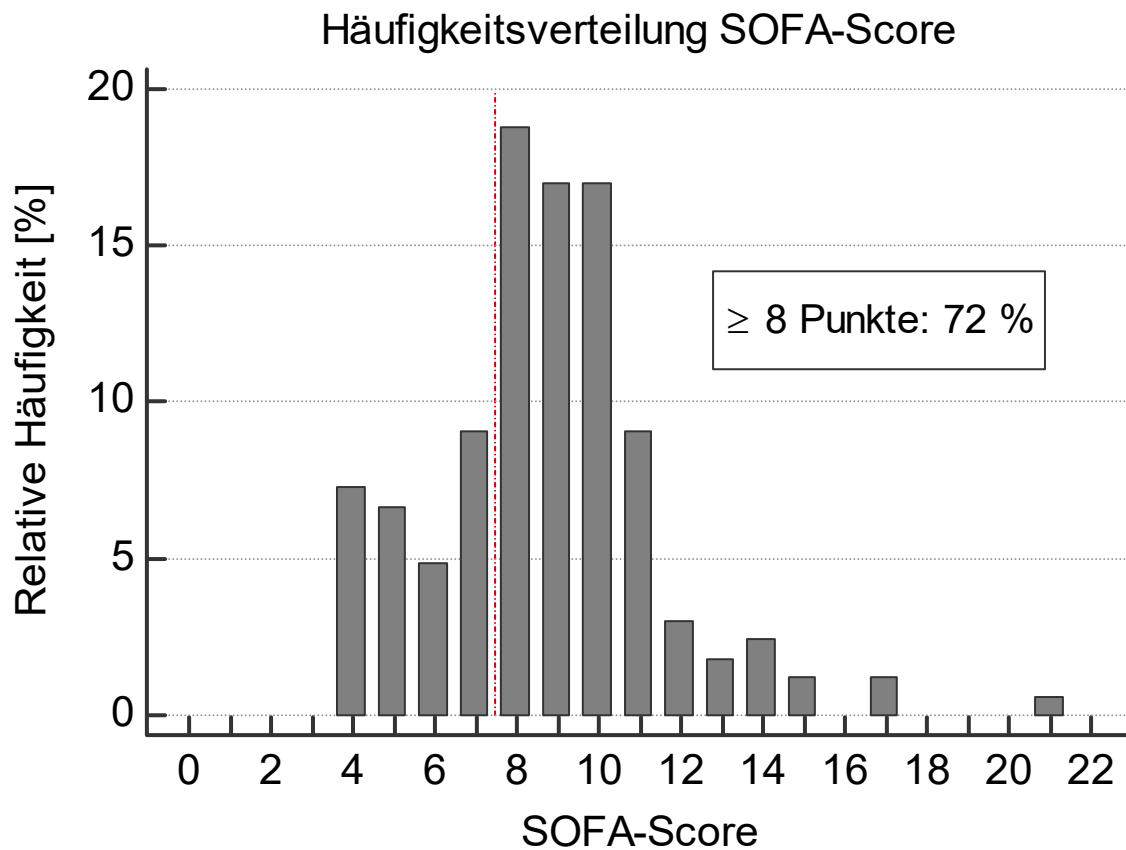


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Gesamt-SOFA-Scores

5 Diskussion

5.1 SOFA-Score

Per Definition lagen bei dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv schwerste neurologische Schäden vor, welche eine hohe SOFA-Baseline von 4 Punkten ergeben. Die durch den SOFA-Score ausgedrückte Gesamtkrankheitsschwere über alle Organsysteme lag in der vorliegenden Arbeit im Mittel bei $8,7 \pm 2,8$ Punkten. Nach Wissen des Autors fehlen bisher aggregierte Zahlen zur Gesamtkrankheitsschwere bei Patienten mit IHA in Form von SOFA-Scores.

Zygun et al. geben bei einem Patientenkollektiv nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma und nach Subarachnoidalblutung ohne IHA einen maximalen durchschnittlichen SOFA-Score von 8 Punkten an [Zygun et al., 2003]. Essien et al. zeigten in einem Kollektiv mit IHA hohe SOFA-Scores für einzelne Organsysteme, Gesamt-SOFA-Scores und eine zeitliche Auflösung fehlen jedoch [Essien et al., 2017]. In der letzten Ausgabe des Kerndatensatzes der deutschen Intensivmedizin von 2014 lag der mittlere SOFA-Score aller in Deutschland intensivmedizinisch behandelten Patienten bei $3,4 \pm 2,7$ Punkten [Bingold et al., 2014]. Der mittlere Unterschied von 5,3 Punkten zeigt deutlich, wie kompromittiert die Patienten in der vorliegenden Untersuchung nicht nur in Bezug auf ihre neurologischen Schäden, sondern auch in Bezug auf die Funktion aller Organsysteme im Vergleich zum Gesamtkollektiv aller Intensivpatienten in Deutschland waren.

Die für verschiedene Patientenkollektive (Sepsis, postoperativ) beschriebene Prognosefähigkeit des SOFA-Scores scheint in Bezug auf das Überleben bei Patienten auf neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen nicht hinreichend gegeben [Zygun et al., 2003]. Dieser Umstand fällt jedoch für ein Kollektiv von Patienten mit IHA nicht ins Gewicht.

5.2 Zirkulatorische Dysregulation

In der vorliegenden Arbeit waren 100 % der Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt katecholaminpflichtig, einem SOFA-Score von 3-4 entsprechend. Das hohe Ausmaß der Kreislaufdysregulation untermauert den Krankheitsschweregrad. Salim et al. und Essien et al. geben einen vergleichbaren Anteil von 96-97 % der Patienten mit IHA als

katecholaminpflichtig bzw. mit Kreislaufdysregulation an [Salim et al., 2006, Essien et al., 2017].

Der SOFA-Score zur Herz-Kreislaufdysfunktion enthält auf Stufe 1 einen Abfall des MAPs auf unter 70 mmHg, auf Stufe 2 Dobutamin oder Dopamin und ab Stufe 3 andere Katecholamine, wie das in Deutschland hauptsächlich verwendete Noradrenalin. Verschiedene Untersuchungen haben Verschlechterungen des Outcomes im Zusammenhang mit hypotensiven Episoden gezeigt. Intraoperative Hypotonien mit einem MAP unter 50-60 mmHg sind mit einer erhöhten Zahl von Myokardschäden und Nierenversagen und einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet [Monk et al., 2015, van Waes et al., 2016]. Eine akute Kreislaufdysregulation ist die häufigste Ursache von akutem Nierenversagen auf der Intensivstation [Liaño et al., 1996]. Ein zentraler Teil der intraoperativen und intensivmedizinischen Versorgung ist daher die unbedingte Einhaltung eines adäquaten MAPs von mindestens 60-70 mmHg [Sessler et al., 2019]. First-Line-Therapie ist hier Noradrenalin. Ein Patient mit akuter Kreislaufinstabilität wird demnach bei Hypotonie im SOFA-Score zügig von Stufe 0 bei Normotension auf Stufe 3 bei Noradrenalin-Therapie vorrücken. Dies stellt eine Unschärfe des Scores im Verhältnis zu anderen feiner abgestuften Organsystemen wie beispielsweise der Lunge dar.

Die Verwendung des SOFA-Scores erfolgte in der vorliegenden Arbeit kongruent zur Originalpublikation und stellt damit grundsätzlich keine Einschränkung der Vergleichbarkeit dar. Aufgrund fehlender Dokumentation des Körpergewichts erfolgte die Einordnung in die Scorestufen 3 und 4 jedoch per Standardgewicht von 70 kg. Hier wäre eine Unschärfe denkbar. In diesem Zusammenhang wären prospektive Untersuchungen mit vollständiger Gewichts- und Größenmessung in der Zukunft wünschenswert.

Darüber hinaus existieren Hinweise aus verschiedenen Untersuchungen auf eine potenzielle Verbesserung der Hämodynamik durch Verwendung von Vasopressin und Substitution von T3 (siehe 5.6) [Washida et al., 1992, Pennefather et al., 1995, Rosendale et al., 2003, Novitzky et al., 2006]. In Konsensuspapieren der amerikanischen Gesellschaften für Intensivmedizin, Transplantation und Transplantationschirurgie von 2002 und 2015 wurde für Spender mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 45\%$ bei ausgeglichenem Volumenstatus und Säure-Basen-Haushalt die Therapie mit T3, Vasopressin, Methylprednisolon und Insulin bei Hyperglykämie > 180 mg/dl empfohlen [Rosengard et al., 2002, Kotloff et al., 2015]. Transthorakale Echokardiographie-Befunde waren für die Patienten der vorliegenden Untersuchung nicht verfügbar. Vor diesem Hintergrund erscheint eine standardisierte Echokardiographie zur Steuerung der Hormontherapie sinnvoll.

Zudem wurde von mehreren Autoren Vasopressin vor dem Hintergrund einer verbesserten Hämodynamik und einer reduzierten Polyurie als Erst- oder Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit drohendem oder bereits eingetretenem IHA diskutiert [Kotloff et al., 2015, Patel et al., 2019]. Plurad et al. berichteten für eine Vasopressin-Therapie nach IHA eine erhöhte Spenderrate [Plurad et al., 2012]. In einer randomisierten prospektiven Studie führte eine Vasopressintherapie zu einem verbesserten Herzindex und einem reduzierten Bedarf an Noradrenalin, jedoch nicht zu einer erhöhten Quote an Organspenden [Venkateswaran et al., 2009].

In der vorliegenden Arbeit wurde kein Patient mit Vasopressin therapiert. Weitere prospektive Untersuchungen unter Verwendung von Vasopressin wären vor diesem Hintergrund und der unklaren Datenlage wünschenswert.

5.3 Diabetes insipidus

In der vorliegenden Arbeit lag die Rate von Diabetes insipidus bei 65 % der Patienten (n = 36). Bisherige Veröffentlichungen zeichnen ein heterogenes Bild der Häufigkeit von Diabetes insipidus bei IHA. Eine Review-Arbeit von 2014 mit sechs eingeschlossenen Studien an kumulativ 334 Erwachsenen nach IHA beziffert die Häufigkeit von Diabetes insipidus mit durchschnittlich 60 % bei einer Streubreite von 9 % bis 100 % [Nair-Collins et al., 2014]. Da per deutscher Definition der IHA das Gesamthirn und nicht lediglich den Hirnstamm betrifft, wäre ein Auftreten in bis zu 100 % der Fälle zu erwarten. Zu diesem Paradox lassen sich verschiedene anatomische und diagnostische Überlegungen anstellen:

In einem gewissen Prozentsatz von Patienten mit IHA findet sich eine Perfusion des Hypophysenhinterlappens aus dem extraduralen Teil der A. carotis interna, welcher nicht generell durch einen ansteigenden intrakraniellen Druck sistieren muss [Wijdicks et al., 2008].

Eine unregelmäßige Restausscheidung bereits gebildeten antidiuretischen Hormons aus nekrotischen Neuronen des Hypophysenhinterlappens wäre denkbar, erscheint jedoch aufgrund der engen Grenzen, in denen der Wasser- und Elektrolythaushalt stabil gehalten werden muss und aufgrund der geringen Halbwertszeit von ADH als umfassende Begründung unwahrscheinlich [Arita et al., 1993].

Denkbar wäre eine reduzierte Nierenfunktion mit reduzierter glomerulärer Filtrationsrate, welche die Effekte einer unzureichenden ADH-Ausschüttung abmildern oder aufheben

könnte [Nair-Collins et al., 2014]. Dies hätte jedoch eher Auswirkungen auf die Ausscheidungsmenge und weniger auf die Urin-Osmolalität. In der vorliegenden Arbeit konnte zudem nur ein geringer Grad an Nierenfunktionsstörungen gezeigt werden (siehe 5.9), sodass nicht von einer systematischen Verzerrung auszugehen ist.

In der Literatur wird eine iatrogene Polyurie beispielsweise durch Osmodiuretika wie Mannitol oder Schleifendiuretika für einen Teil der Patienten mit drohendem IHA mit klinischen Hinweisen auf einen Diabetes insipidus diskutiert [Fiser et al., 1987]. In der vorliegenden Arbeit hat im Beobachtungszeitraum jedoch lediglich ein Patient Mannitol erhalten, kein Patient erhielt Schleifendiuretika.

Für die eingeschlossenen Patienten liegen keine absoluten Plasmaspiegel für ADH vor, welche über einen konkreten Cut-Off-Wert eine sichere Diagnose ermöglichen würden. Die Diagnose Diabetes insipidus wird in der vorliegenden Arbeit und in der Literatur zum Thema klinisch gestellt, das heißt vorrangig durch die Kombination der Merkmale Polyurie und Negativbilanz, Hypernatriämie, erhöhte Plasma-Osmolalität, reduzierte Urin-Osmolalität und letztlich therapeutische Notwendigkeit von Desmopressingaben. Jedoch differieren die Diagnosekriterien teilweise substanziell, sowohl in Bezug auf die verwendeten Grenzwerte, als auch in Bezug auf die geforderte Anzahl von zum gleichen Zeitpunkt vorliegenden Teilstörungen [Capatina et al., 2015]. Der in dieser Arbeit verwendete Grenzwert von 3,5 l/24 h für eine Polyurie entspricht 50 ml/kg/24 h bezogen auf 70 kg Standard-Körpergewicht. Analog zu der gewichtsbezogenen Einordnung beim Kreislauf-SOFA-Score wäre hier eine diagnostische Unschärfe denkbar. In verschiedenen Untersuchungen wird ein Grenzwert von 40-50 ml/kg/24 h bzw. 3 l/24 h angegeben [Di Iorgi et al., 2012, Capatina et al., 2015]. Mit 50 ml/kg/24 h wurde der obere Rand des Grenzbereichs verwendet, um diesem Umstand Rechnung zu tragen.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Grenzwert von 150 mmol/l für eine Hypernatriämie liegt über dem allgemeinen Grenzwert von 145 mmol/l, um eine erhöhte diagnostische Spezifität zu ermöglichen und Fehldiagnosen durch medikamenteninduzierte oder iatrogene Hypernatriämien zu reduzieren.

Als weiteres diagnostisches Kriterium wurden Desmopressin-Gaben verwendet. Diese stellen gewissermaßen ein Aggregat-Diagnosekriterium dar, denn sie reflektieren die klinische Einschätzung aller vorhandenen Parameter durch die behandelnden Intensivmediziner.

Der diagnostische Standard für Diabetes insipidus lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Durstversuch über 12 Stunden mit Bestimmung von Plasmaspiegeln von ADH [Christ-Crain et al., 2021]. Ein Durstversuch erscheint aufgrund der Hypovolämie mit akuter Kreislaufinstabilität und ggf. einer durch Diabetes insipidus exazerbierten Hypernatriämie auf der Intensivstation nicht als akzeptabler diagnostischer Standard bei Patienten mit drohendem IHA. Die Sensitivität für den Durstversuch wird zudem in der aktuellen Literatur mit lediglich 70 % angegeben [Christ-Crain, 2020]. Die verbesserungswürdige diagnostische Qualität ist teilweise der geringen Halbwertszeit und der geringen Stabilität von ADH bei Raumtemperatur und den sich ergebenden Schwierigkeiten bei der Labordiagnostik anzulasten [Christ-Crain, 2020]. Seither wurde eine weitere diagnostische Möglichkeit des Diabetes insipidus über den Copeptin-Test entwickelt [Fenske et al., 2018]. Hierbei handelt es sich um einen zu ADH äquimolaren Surrogatmarker, welcher nach Stimulation mit hypertoner Natriumchlorid-Lösung mit hoher Sensitivität (93 %) und Spezifität (100 %) die Diagnose Diabetes insipidus ermöglicht [Fenske et al., 2018]. Bei bereits hypernatriämen Patienten auf der Intensivstation ist ggf. eine Stimulation mit hypertoner Kochsalzlösung nicht wünschenswert. Daher werden insbesondere Cut-off-Werte für Copeptin ohne Kochsalzstimulation benötigt, welche die Diagnose Diabetes insipidus mit hinreichender Sensitivität und Spezifität auf der Intensivstation ermöglichen.

In Zukunft wären prospektive Studien zur Prävalenz von Diabetes insipidus im Kollektiv von Patienten mit IHA im Rahmen dieser neuen diagnostischen Möglichkeit wünschenswert, um die Vergleichbarkeit verschiedener Patientenkollektive und Studiendesigns zu erhöhen und ggf. die Effektivität einer Therapie mit Vasopressin zu überprüfen.

5.4 Gerinnungsstörungen

Nach den in 3.2.6. festgelegten Diagnosekriterien lag in der vorliegenden Arbeit bei 75 % der Patienten (n = 41) eine Gerinnungsstörung vor.

Eine eingeschränkte globale Gerinnung in Form einer verlängerten Thromboplastinzeit (PTT) oder einer INR-Erhöhung liegt laut Levi et al. bei 14-28 % der Intensivpatienten vor. Erhöhte Level von Fibrinolyseprodukten finden sich bei 42 % der Intensivpatienten, 80 % der Polytraumapatienten und 99 % der Patienten mit Sepsis [Levi et al., 2006].

Salim et al. beziffern die Rate einer Koagulopathie bei einem IHA-Kollektiv auf 55 %, das einzige Diagnosekriterium war jedoch eine Thrombozytopenie [Salim et al., 2006]. Hefty et al.

wiesen eine DIC bei 29 % der untersuchten Patienten nach IHA nach [Hefty et al., 1993]. McKeown et al. beziffern in ihrer Übersichtsarbeit die Prävalenz einer DIC bei IHA mit 29-55 % [McKeown et al., 2012]. Smith et al. geben den Anteil von Patienten mit Lungenarterienembolien bei IHA mit 18 % an [Smith, 2004].

Die Thrombopenie gilt allgemein als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit [Williamson et al., 2013]. Hierbei steigert insbesondere ein Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % vom Ausgangswert das Sterblichkeitsrisiko um einen Faktor von vier bis sechs [Vanderschueren et al., 2000, Strauss et al., 2002]. Die Inzidenz einer Thrombopenie bei kritisch kranken Patienten wird in der Review-Arbeit von Levi et al. mit 35-45 % angegeben [Levi et al., 2006].

Gelegentlich wird ein Grenzwert von 100 G/l für eine funktionell relevante Thrombopenie bei kritisch kranken Patienten postuliert und verwendet [Knöbl, 2016]. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Grenzwert von 150 G/l entspricht dem allgemein gültigen Laborgrenzwert des auswertenden Institutes für Laboratoriumsmedizin. Zudem wurde in der Auswertung dieser Arbeit über die Dynamik ein Fokus auf einen Abfall der Thrombozytenzahl gelegt.

Die internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase nutzt zur Diagnostik einer DIC neben INR und Thrombozytenzahl Fibrinospaltprodukte oder D-Dimere. Als deutliche Erhöhung für D-Dimere wird der Grenzwert $> 4 \mu\text{g/ml}$ angegeben, Cut-Off-Werte für sehr hohe D-Dimer-Werte fehlen. [Toh et al., 2007]. Die *Japanese Association for Acute Medicine* nutzt in ihren Kriterien ebenfalls INR, Thrombozytenzahl und den D-Dimer-Wert zur Einordnung einer DIC, hier wird ein D-Dimer-Wert $> 25 \mu\text{g/ml}$ als oberste Scoringstufe verwendet [Iba et al., 2018]. Die in der vorliegenden Arbeit angelegten Diagnosekriterien dienten der Früherkennung von Gerinnungsstörungen. Daher wurde ein D-Dimer-Wert von $> 4 \mu\text{g/ml}$ zusammen mit einem Abfall der Thrombozytenzahl und einem erhöhten INR-Wert als Zusammenfassung dieser beiden Scoringssysteme verwendet.

Der festgestellte hohe Anteil von 75 % der Patienten mit Gerinnungsstörungen gibt Anlass, differenzierte Gerinnungsdiagnostik und -therapie bei Patienten mit IHA weiter in den Fokus zu rücken. Bei Gerinnungsstörungen empfiehlt sich eine zusätzliche Diagnostik mittels Rotationsthrombelastometrie (ROTEM[®]), die eine differenzierte Therapie mit Antifibrinolytika, Fibrinogen, Prothrombinkomplekonzentrat, Plasmaprodukten oder Thrombozytenkonzentraten ermöglicht.

5.5 Glucosetoleranzstörung

In der vorliegenden Untersuchung lag bei 91 % der Patienten eine Glucosetoleranzstörung mit Werten über 140 mg/dl und bei 56 % der Patienten eine Insulinpflichtigkeit zur Einhaltung einer Blutglucosekonzentration von unter 180 mg/dl vor. Der verwendete Grenzwert von 140 mg/dl entspricht dem der *American Diabetes Association* [American Diabetes Association, 2014].

In der Literatur wird die Rate von Stresshyperglykämie bei Intensivpatienten mit ca. 40 % mit steigender Tendenz angegeben [Deane et al., 2013, Knopp et al., 2021]. Die Glucosetoleranzstörung bei IHA wird von mehreren Autoren als häufig angegeben, genaue Zahlen fehlen jedoch [Smith, 2004, Bugge, 2009, McKeown et al., 2012]. Bei Patienten mit drohendem IHA ist durch Steroidgaben und Katecholamintherapie eine erhöhte Häufigkeit von Glucosetoleranzstörungen im Verhältnis zum Gesamtkollektiv aller Intensivpatienten zu erwarten. Pretty et al. konnten bei Intensivpatienten eine Reduktion der Insulinsensitivität durch Steroidgabe um 31 % zeigen [Pretty et al., 2011]. Zudem kommen zur Therapie ausgeprägter Hybernatriämien bei Diabetes insipidus mitunter Glucose-Infusionen zum Einsatz [Gordon et al., 2012], sodass ein gewisser Anteil an iatrogenen Hyperglykämien denkbar wäre.

In der vorliegenden Untersuchung erhielten 42 % der Patienten (n=23) eine Hydrocortisonsubstitution bei Verdacht auf eine sekundäre oder tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Zudem erhielten 64 % der Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt eine Hochdosis-Katecholamintherapie, ausgedrückt durch einen maximalen SOFA-Score von 4. Ein Einfluss auf die festgestellte Rate an Glucosetoleranzstörungen ist daher anzunehmen.

5.6 Hypothyreose

Reduzierte Plasmaspiegel von T3 ohne korrespondierend erhöhte TSH-Werte im Sinne eines Low-T3-Syndroms liegen bei 60-70 % der Patienten in intensivmedizinischer Behandlung vor [Bello et al., 2010]. Genaue Raten für Schilddrüsenfunktionsstörungen im Rahmen des IHA fehlen bisher [Nair-Collins et al., 2014].

In der vorliegenden Untersuchung lagen von 51 % der untersuchten Patienten (n=28) TSH-Werte und von 44 % der Patienten (n=24) T3-Werte vor. Bei 67 % der Patienten mit vorliegenden Werten (n=16) waren zu mindestens einem Zeitpunkt erniedrigte T3-Spiegel zu

verzeichnen. Die Rate von Low-T3-Syndrom lag bei 25 % (n=6), die von primärer Hypothyreose bei 11 % (n=3). Eine sekundäre/tertiäre Hypothyreose fand sich bei 32 % der Patienten. Die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Rate an Low-T3-Syndrom liegt damit unter der internationaler Voruntersuchungen, allerdings ist die Stichprobe durch fehlende Werte klein.

Erniedrigte T3-Spiegel bei normwertigem TSH treten auch bei gesunden Individuen im Rahmen des Fastens auf [Van Den Berghe, 2014]. Gerade zu Beginn einer intensivmedizinischen Behandlung werden die erniedrigten T3-Spiegel als eine gesunde Reaktion im Rahmen der akuten Erkrankung diskutiert, im weiteren Verlauf der Behandlung wird jedoch ein negativer Effekt von persistierend niedrigen Schilddrüsenparametern vermutet [Van Den Berghe, 2014]. Insbesondere reduzierte TSH-Spiegel sind dabei mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet [Rothwell et al., 1993].

In diesem Zusammenhang vermuteten einige Autoren einen Vorteil in Bezug auf Spenderorgane durch intravenöse Gabe von T3 [Novitzky et al., 1987]. In größeren Untersuchungen konnte jedoch kein klarer Vorteil durch eine T3-Therapie in Bezug auf Katecholaminbedarf oder linksventrikuläre Pumpfunktion insbesondere bei potenziellen Organspendern festgestellt werden [Hwang et al., 2014]. Nach wie vor wird eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei akut instabilen Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung im Rahmen des IHA von verschiedenen Fachgesellschaften und Autoren empfohlen (siehe 5.2) [Kotloff et al., 2015, Yoshikawa et al., 2021]. Da in Deutschland gegenwärtig nur Thyroxin verfügbar ist, empfiehlt sich im Falle einer Hypothyreose die Gabe von Thyroxin 20 µg als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 10 µg/h [Salim et al., 2001].

In einer aktuellen Untersuchung von Peled et al. nach Herztransplantation zeigte sich eine T3-Therapie des Spenders als unabhängiger Risikofaktor für einen frühen Transplantatverlust. Ob der Transplantatverlust an der Therapie mit T3 lag, oder ob die Therapie mit T3 ein Ausdruck einer deutlichen hämodynamischen Kompromittierung vor Transplantation war, bleibt unklar. Eine Therapie mit T3 war darüber hinaus mit einem selteneren Auftreten einer Transplantatvaskulopathie vergesellschaftet [Peled et al., 2020].

So zeigt sich die Therapie mit T3 weiterhin als kontrovers. Die teilweise scheinbar erhaltene Schilddrüsenregulation gibt dabei, analog zu den Überlegungen bei Diabetes insipidus, möglicherweise Anlass zu einer breiten Diskussion über die diagnostischen Kriterien des irreversiblen Ausfalls der gesamten Hirnfunktion (siehe 5.3) [Nair-Collins et al., 2014].

5.7 Nebennierenrindeninsuffizienz

Aufgrund des Verdachts auf eine sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz erhielten 42 % (n=23) aller Patienten eine Hydrocortisonsubstitution. Leider lagen fortlaufende Cortisol-Spiegelbestimmungen bei lediglich 15 Patienten vor, wobei 14 dieser Patienten eine Hydrocortison-Substitution erhielten. Eine Hydrocortisontherapie steigert den Cortisolspiegel der Patienten [Oppert et al., 2000]. Daher waren die vorhandenen Werte zur Diagnose und Einordnung des Ausmaßes eines etwaigen Hypocortisolismus und zur Überprüfung des Ansprechens auf die Hydrocortison-Substitution aufgrund einer bereits laufenden Hydrocortison-Therapie nur eingeschränkt verwertbar. Trotz Hydrocortisonsubstitution lagen bei 29 % dieser Patienten (n=4) zu mindestens einem Zeitpunkt und bei 38 % aller Bestimmungen die Cortisolwerte unter 18,14 µg/dl, sodass eine sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz nicht auszuschließen war [Charmandari et al., 2014].

Dimopoulou et al. wiesen für ein IHA-Kollektiv eine Rate von Non-Respondern auf Glucocorticoid-Gabe von 76 % nach. Diese lag deutlich über einem Vergleichskollektiv von Patienten einer neurochirurgischen Intensivstation, deren Rate bei 10 % lag [Dimopoulou et al., 2003]. Daher sollte eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison 10 mg/h i.v. durchgeführt werden. Zusätzlich gibt es in der Literatur Arbeiten, die eine hochdosierte Gabe von Methylprednisolon in Form von 250 mg i.v. als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 100 mg/h i.v. untersucht haben. Ein derartiges Regime kann beim Spender eine systemische Entzündungsreaktion verhindern und mildert den Ischämie-Reperfusionsschaden beim Empfänger. Von einer Innsbrucker Gruppe wurde gezeigt, dass mit diesem Vorgehen eine bessere Transplantatfunktion und eine geringere Rate an akuter Abstoßung nach Lebertransplantation zu beobachten war [Kotsch et al., 2008].

Möglicherweise aufgrund dieser Daten stieg in der vorliegenden Arbeit seit 2009 die Rate an Patienten, die mit Hydrocortison behandelt wurden, deutlich. Denkbar wäre eine Änderung des Standardtherapieschemas, woraufhin zunehmend mit Hydrocortison therapiert wurde.

Zukünftig wären vor diesem Hintergrund Baseline-Werte vor Beginn einer Hydrocortison-Substitution und fortlaufende Cortisol-Spiegelbestimmungen zur Therapiesteuerung und zur Überprüfung der Ansprechensrate wünschenswert.

5.8 Störungen der Lungenfunktion

Bei allen in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten lag eine Beatmungspflichtigkeit aufgrund des fehlenden Atemantriebs und zum Aspirationsschutz vor. In der ursprünglichen Publikation des SOFA-Scores wird bei Stufe 3 und 4 für die Lungenfunktion maschinelle Ventilation als zusätzliche Voraussetzung angegeben [Vincent et al., 1996a]. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Scoring der Lungenfunktion streng in Bezug auf den Horovitz-Quotienten vorgenommen, um Verzerrungen vorzubeugen.

Ein hoher SOFA-Score von 3 oder 4 entsprechend einem Horovitz-Quotienten unter 200 mmHg lag bei 25 % der Patienten (n = 14) zu mindestens einem Zeitpunkt und in kumulativ 12 % aller untersuchten Zeitpunkte vor. Dies würde entsprechend der Berlin-Definition einem mittleren bis schweren ARDS entsprechen [Rubenfeld et al., 2012].

Das einleitend beschriebene neurogene ARDS wird aufgrund heterogener Diagnosekriterien und unterschiedlicher Patientenkollektive bei 5-31 % der Patienten mit Subarachnoidalblutungen angegeben [Busl et al., 2015, Saracen et al., 2016, Nastasovic et al., 2017, Kimura et al., 2020, Zhao et al., 2020], wobei in der pathologischen Nachuntersuchung in einer Studie 71 % der Patienten Zeichen eines Lungenödems aufwiesen [Weir, 1978].

Bei Organspendern mit IHA wurde die Prävalenz eines neurogenen Lungenödems bzw. ARDS in der Übersichtsarbeit von McKeown et al. mit 13-18 % angegeben, wobei Salim et al. ein ARDS lediglich bei Patienten mit einem Horovitz-Quotienten unter 200, entsprechend einem SOFA-Score von 3 und höher diagnostizierten [Smith, 2004, Salim et al., 2006, McKeown et al., 2012]. Die genannte Rate an hochgradigen Oxygenierungsstörungen in der vorliegenden Arbeit liegt damit über der internationaler Voruntersuchungen. Diese Diskrepanz erklärt sich möglicherweise durch die analysierten Patientenkollektive, da Salim et al. lediglich Organspender einschlossen, bei denen eine bessere Lungenfunktion als beim Gesamtkollektiv von Patienten mit IHA zu erwarten ist.

Zur Beatmungstherapie bei potenziellen Organspendern legten Mascia et al. eine vielbeachtete prospektive randomisiert-kontrollierte Studie vor:

Sie führten eine lungenprotektive maschinelle Ventilation mit Tidalvolumina zwischen 6 und 8 ml/kg Körpergewicht, einem positiven endexpiratorischen Druck zwischen 8 und 10 cm H₂O und einer inspiratorischen Druckbegrenzung von 30 cm H₂O durch. Ein derartiges Beatmungsregime in Verbindung mit Rekrutierungsmanövern und geschlossenen Absaugsystemen erhöhte die Rate an Lungenspendern von 27 % auf 54 % [Mascia et al., 2010].

Zur Verbesserung der Lungenfunktion sollte zusätzlich neben Lagerungstherapie, gezielter bronchoskopischer Freilegung verlegter Atemwege und bronchoalveolärer Lavage eine testgerechte antibiotische Therapie bei vorliegender Pneumonie und eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz zur Vermeidung eines Lungenödems angestrebt werden [Shemie, 2006].

Im SOFA-Score nicht berücksichtigt ist die Decarboxylierungsleistung der Lunge. Zur Auswertung der Decarboxylierungsfunktion wären im vorliegenden Kollektiv minutengenaue Beatmungsparameter, insbesondere das Atemminutenvolumen in Relation zum arteriellen CO₂-Partialdruck notwendig gewesen. Diese Daten sind seit der Umstellung auf digitale Akten verfügbar. In nachfolgenden prospektiven Studien wäre daher eine minutengenaue Auswertung der Decarboxylierungsleistung von Interesse.

5.9 Störungen der Nierenfunktion

In der vorliegenden Arbeit waren 19 % aller erhobenen Nierenwerte im pathologischen Bereich, bei 25 % der Patienten lag zu mindestens einem Zeitpunkt eine Störung der Nierenfunktion vor. Eine höchstgradige Störung der Nierenfunktion, ausgedrückt durch einen SOFA-Score von 3-4, lag bei lediglich einem Patienten vor. Dies steht im Kontrast zu Daten von Essien et al., die bei Organspendern eine Rate von mehr als 50 % mit milder oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion zeigen [Essien et al., 2017].

Die Nachbeobachtung von Lebendspenden im Vergleich zu Spenden von Patienten nach IHA ergab eine niedrigere Rate an verzögerter Transplantatfunktion und eine höhere Rate an Transplantatüberleben für Lebendspenden [Terasaki et al., 1995]. Für Patienten mit einem längeren Intervall vor Explantation wurde teilweise ein besseres Transplantatüberleben belegt. Dies scheint auf Reparaturmechanismen hinzudeuten, welche zeitlich versetzt einsetzen [Bos et al., 2007]. Es ist daher auch von einer klinisch und funktionell relevanten Schädigung der Nieren im Rahmen des IHA auszugehen. Möglicherweise nehmen dabei durch arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Atherosklerose vorgeschädigte Organe durch die Vorgänge im Rahmen des IHA stärker Schaden als gesunde Organe.

Jedoch konnte eine Katecholamintherapie beim Spender mit einer verbesserten Transplantatfunktion und einer reduzierten Rate von akuten Abstoßungsreaktionen in Verbindung gebracht werden [Schnuelle et al., 1999, Birtan et al., 2018]. In einer vielbeachteten Studie von Schnuelle et al. wurde der Einfluss einer niedrig dosierten Gabe von Dopamin mit 4 µg/kg/min auf die Funktion transplantierte Nieren untersucht. Eine Dopamin-Therapie war

mit einer Reduktion der Dialysehäufigkeit und im Langzeitverlauf mit einer geringeren Rate an Transplantatverlusten vergesellschaftet [Schnuelle et al., 2009]. Alle Patienten in der vorliegenden Arbeit erhielten bei Hypotonie eine Therapie mit Dobutamin, Noradrenalin oder Adrenalin.

5.10 Störungen der Leberfunktion

Leberwerterhöhungen und Störungen der Leberfunktion sind häufige und mit erhöhter Mortalität verbundene Störungen bei Patienten auf der Intensivstation [Penndorf et al., 2013]. Die Prävalenz von Leberwerterhöhungen liegt lt. der Übersichtsarbeit von Penndorf et al. je nach Studie bei 60-80 % der Intensivpatienten [Penndorf et al., 2013].

Essien et al. wiesen bei einem Kollektiv von Patienten nach IHA bei 70 % der Patienten Bilirubin-Erhöhungen nach, allerdings nur bei einem sehr kleinen Teil von 3 % höchste SOFA-Scores von 3-4 [Essien et al., 2017].

In der vorliegenden Arbeit war bei 31 % der Patienten (n=17) das Bilirubin zu mindestens einem Zeitpunkt erhöht. Höchste SOFA-Scores von 3-4 lagen bei 4% der Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt vor.

Bei 60 % der Patienten (n=33) waren erhöhte Transaminasen zu mindestens einem Zeitpunkt nachweisbar, 46 % aller Transaminasenwerte lagen im erhöhten Bereich.

Die Raten an Leberwerterhöhungen liegen damit in der vorliegenden Arbeit in einem niedrigeren Bereich als bei vergleichbaren Untersuchungen an Patienten im Rahmen des IHA, die Rate für höchstgradige Leberfunktionsstörungen war jedoch vergleichbar niedrig.

Ebenfalls von Interesse in der Beurteilung der Synthesefunktion der Leber sind globale Gerinnungsuntersuchungen wie der Quick-/INR-Wert. Zur Rate von Gerinnungsstörungen siehe 4.7. und 5.4.

Insgesamt finden sich vergleichbare Transplantat-Überlebensraten nach Lebertransplantation bei Spendern nach IHA und Herz-Kreislauf-Tod mit höheren Raten einer Gallengangsstriktur oder Anastomosenstenose für Spender nach Herz-Kreislauf-Tod [Dubbeld et al., 2010]. Für das Kollektiv von Patienten mit Autoimmunhepatitis konnten Heinemann et al. bei Lebertransplantationen nach IHA erhöhte Überlebensraten im Vergleich zu Lebendspenden gezeigt werden. Da dieser Überlebensvorteil bei den Zentren mit den höchsten

Transplantationszahlen nicht auftrat, vermuten die Autoren einen Unterschied in der Expertise der Zentren als zugrundeliegende Ursache [Heinemann et al., 2021].

5.11 Störungen der Temperaturregulation

Eine Hypothermie bei Aufnahme auf die Intensivstation ist mit einer reduzierten Rate von Organspendern assoziiert [Joseph et al., 2014].

In der vorliegenden Arbeit lagen 26 % der dokumentierten Temperaturwerte im hypothermen Bereich, 49 % der Patienten waren zu mindestens einem Zeitpunkt hypotherm. Dies spricht für weitestgehend konsequente temperaturerhaltende Wärmemaßnahmen, da ohne Intervention bei allen Patienten mit IHA mit einer schweren Hypothermie zu rechnen wäre [McKeown et al., 2012].

Eine Hyperthermie lag bei 29 % der Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt, sowie zu 20 % aller untersuchten Zeitpunkte vor. Die Hyperthermie ist als eine mögliche Frühkomplikation nach Untergang der hypothalamischen Regulation bekannt, eine genaue Häufigkeit ist in der Literatur nach Wissen des Autors nicht beschrieben (siehe 1.3.7).

Inzwischen wird aufgrund von Erkenntnissen aus Tiermodellen und bei Organspendern nach Herz-Kreislauf-Tod von verschiedenen Autoren das Konzept einer permissiven Hypothermie zur Präkonditionierung vor Organspende diskutiert [Joseph et al., 2014]. Insbesondere bei Nierentransplantation scheint eine milde Hypothermie mit einer reduzierten Rate an verzögerter Transplantatfunktion vergesellschaftet zu sein [Patel et al., 2019]. In zukünftigen Untersuchungen wäre auch für Lungen- und Lebertransplantationen ein Vergleich von Transplantatüberlebensraten und Transplantatfunktion bei hypothermen und normothermen Organspendern ein interessanter Forschungsansatz.

5.12 Patientenkollektiv/Todesursachen

Bei dem betrachteten Patientenkollektiv lag eine weitgehende Streuung über alle Altersklassen vor. Eine Betonung lag bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren, welche 35 % des Gesamtkollektivs ausmachten. Das mittlere Alter lag mit 54 Jahren über dem internationaler Arbeiten mit einem Durchschnittsalter zwischen 34 und 42 Jahren [Salim et al., 2006, Wauters et al., 2011, Essien et al., 2017, Bacque et al., 2018] und im Bereich einer kanadischen Untersuchung, bei der das Durchschnittsalter bei 50 Jahren lag [Kramer et al., 2013]. In den

zitierten Arbeiten wurde bei einem Anteil weiblicher Patientinnen von 22 % bis maximal 37 % durchweg ein männerbetontes Kollektiv untersucht [Salim et al., 2006, Wauters et al., 2011, Kramer et al., 2013, Essien et al., 2017, Bacque et al., 2018]. Die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit war mit einem Anteil weiblicher Patientinnen von 49 % (n=27) ausgeglichen.

In der Analyse der Behandlungsdiagnosen fällt die Untergruppe von Patienten mit Blutungen mit einem Anteil von 45 % als größte Gruppe auf. Blutungen und Schlaganfälle waren zusammen für 74 % der Todesfälle im untersuchten Kollektiv verantwortlich. Der Anteil von Patienten mit Traumata als Todesursache lag bei 16 %. Wauters et al. zeigten 2011 bei 400 eingeschlossenen Patienten einen Anteil von 48 %, die an spontanen Blutungen oder Schlaganfällen verstorben waren. Der Anteil an Patienten mit Traumata als Todesursache lag bei 46 % [Wauters et al., 2011]. In besagter kanadischer Arbeit von Kramer et al. mit vergleichbarem Altersprofil, jedoch männerbetontem Kollektiv, war der Anteil von Traumapatienten mit 50-55 % ebenfalls vergleichsweise hoch.

Vor diesem Hintergrund ließe sich ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einer Outcomeverbesserung insbesondere nach Schädel-Hirn-Trauma vermuten. Daten von Yeung et al., die einen protektiven Effekt nach Schädel-Hirn-Trauma für Frauen vor der Menopause durch abschwellende Wirkung von Progesteron und Östrogen überprüften, zeigten jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen nach Schädel-Hirn-Trauma [Yeung et al., 2011].

Die Altersunterschiede lassen sich mit der Verteilung der Todesursachen erklären. Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sind im Schnitt jünger als Patienten mit spontanen Blutungen oder Schlaganfällen [Wauters et al., 2011]. Dies lässt sich auch in der vorliegenden Arbeit beobachten, in der das Durchschnittsalter der Patienten mit Blutungen und Schlaganfällen bei 57 Jahren lag, das Durchschnittsalter der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma bei 47 Jahren.

5.13 Studiendesign und Methodik

Retrospektive Datenanalysen weisen gegenüber prospektiven Studien einige Limitationen auf [Bellomo et al., 2009, Talari et al., 2020]. Aufgrund der Auswertung von Patientenakten, die nicht ursprünglich zur Studienausswertung angelegt wurden, ist mit fehlenden Werten und Fehldokumentationen zu rechnen [Talari et al., 2020]. In der vorliegenden Arbeit führten fehlende Akten zum Ausschluss von 8 Patienten, woraufhin die Patientenzahl insbesondere im

Jahr 2013 deutlich reduziert war. Darüber hinaus waren wiederholt Dokumentationsfehler bzw. fehlende Werte zu beobachten. Dies bezog sich insbesondere auf die verwendeten papiernen Akten, da die Datenerhebung vor der Umstellung auf papierlose Patientenkurven erfolgte. Flächendeckend fehlend waren Angaben zu Größe und Gewicht der Patienten, wodurch Ungenauigkeiten in der Datenanalyse zu beklagen sind. Hier wäre eine stringente, standardisierte Datenerfassung auch in Bezug auf gewichtsadaptierte Beatmungsparameter und Medikamentendosierungen notwendig.

Einzelne Werte wurden durch das „*last-observation-carried-forward*“-Verfahren (siehe 3.1) ergänzt. Hierdurch ist eine Verzerrung denkbar [Ting, 2018]. Um diesem Umstand entgegenzuwirken, wurden lediglich Werte mit geringem zeitlichem Abstand von maximal 2 Stunden portiert.

Die Zahl an untersuchten Patienten liegt im Bereich internationaler Studien. Die durchschnittliche Zahl untersuchter Patienten lag beispielsweise in der Review-Arbeit von Nair-Collins von 2014 über 32 Studien bei 58 Patienten [Nair-Collins et al., 2014]. Der Untersuchungszeitraum lag bei ca. 7,5 Jahren und ist damit ausreichend zur retrospektiven Einordnung der Ergebnisse.

Die vorliegende Untersuchung ist eine Single-Center-Analyse. Da es sich um eine deskriptive Datenanalyse ohne Vergleiche zwischen Therapiegruppen und ohne Intervention handelt, ist das verwendete Studiendesign für die Fragestellung zielführend. Insbesondere entsteht durch das Single-Center-Design eine gute Vergleichbarkeit zwischen den untersuchten Patienten. Nichtsdestotrotz ist durch spezifische Behandlungsmethoden ein „Zentrums-Bias“ denkbar [Bellomo et al., 2009]. Darüber hinaus ließe sich durch ein Multi-Center-Design ggf. eine höhere Patientenzahl und ein Ausgleich sozialer oder geographischer Besonderheiten im Patientenkollektiv erzielen.

6 Zusammenfassung

Der irreversible Hirnfunktionsausfall (IHA) ist der Tod durch unumkehrbaren, vollständigen Verlust der Gesamthirnfunktion. Die Diagnose erfolgt klinisch nach Ausschluss reversibler Ursachen durch Nachweis des Ausfalls von Spontanatmung und -motorik, sämtlicher zentraler Reflexe und der Hirnstammvitalzeichen [Förderreuther, 2019].

Im Rahmen des IHA ist eine Vielzahl potenzieller Störungen bekannt. Dazu gehören neben den umfassenden neurologischen Ausfällen Störungen der Herz-Kreislauf-, Lungen-, Leber- und Nierenfunktion, Störungen der Blutgerinnung und der Temperaturregulation, sowie eine Reihe endokrinologischer Störungen wie Diabetes insipidus, Glucosetoleranzstörung, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hypothyreose [Smith, 2004, McKeown et al., 2012, Nair-Collins et al., 2014, Kotloff et al., 2015, Yoshikawa et al., 2021].

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv von 55 Patienten mit IHA, welche in den Jahren 2007 bis 2014 am Klinikum der Universität München verstarben, untersucht. Ziel der Arbeit war es, das Patientenkollektiv auf Altersverteilung, Geschlechteraufteilung und die Todesursache hin zu analysieren, einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung o.g. Störungen zu geben und erstmals bei einem Kollektiv mit IHA die Gesamtkrankheitsschwere über alle Organsysteme, ausgedrückt im SOFA-Score, zu ermitteln.

Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen, das mittlere Alter lag bei 54 Jahren. Blutungen (intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, Subduralhämatom) waren mit 45 % der Fälle die Hauptursache für den IHA im untersuchten Kollektiv.

Eine Kreislaufdysregulation lag bei allen untersuchten Patienten vor, eine Störung der Lungenfunktion bei 82 % der Patienten, ein ARDS bei 25 % der Patienten. Leberfunktionsstörungen traten bei 31 % der Patienten, Störungen der Nierenfunktion bei 25 % der Patienten auf. Eine Glucosetoleranzstörung war bei 91 % der Patienten zu verzeichnen, ein Diabetes insipidus lag bei 65 % der Patienten vor. Eine Hydrocortison-Substitution zur Therapie einer Nebennierenrindeninsuffizienz erfolgte bei 42 % der Patienten. Wenn vorliegend, zeigten sich erniedrigte Schilddrüsenwerte bei 67 % der Patienten. Die Rate an Gerinnungsstörungen lag bei 75 %. Störungen der Temperaturregulation zeigten sich bei 49 % der Patienten.

Durch heterogene Diagnosekriterien ergibt sich mitunter eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit internationalen Vorarbeiten, wobei die meisten Ergebnisse im Rahmen der bekannten

Häufigkeit liegen. Auffällig in der vorliegenden Arbeit ist mit 25 % eine relativ hohe Rate an Lungenfunktionsstörungen, die in der Übersichtsarbeit von McKeown et al. mit 13-18 % angegeben wird, wobei meist ausschließlich Organspender eingeschlossen wurden und nicht das Gesamtkollektiv von IHA-Patienten [McKeown et al., 2012]. Darüber hinaus fiel mit 75 % eine hohe Rate an Gerinnungsstörungen auf, die in eben genannter Review-Arbeit mit 29-55 % angegeben wird [McKeown et al., 2012], wobei in der Regel die disseminierte intravasale Gerinnung und nicht alle Formen von Gerinnungsstörungen untersucht wurden. Störungen der Temperaturregulation liegen lediglich bei 49 % der Patienten vor. Hier ist von einem Bias durch konsequente Wärmemaßnahmen auszugehen, da ansonsten eine Rate von 100 % zu erwarten wäre.

Die Gesamtkrankheitsschwere, ausgedrückt durch den SOFA-Score, lag im arithmetischen Mittel bei 8,7 Punkten. Der Durchschnitt aller im Kerndatensatz der deutschen Intensivmedizin im Jahr 2014 eingeschlossenen Intensivpatienten lag bei 3,4 Punkten [Bingold et al., 2014]. Diese Diskrepanz unterstreicht deutlich die Gesamtkrankheitsschwere von Patienten mit IHA über alle Organsysteme gesehen.

Aufbauend auf die vorliegende retrospektive Datenanalyse ergeben sich mehrere weitergehende Forschungsansätze. Die Auswirkungen zielgerichteter Hormontherapie, insbesondere mit Schilddrüsenhormonen auch im Rahmen ausgeprägter Kreislaufdysregulation, sind weiterhin unklar. Darüber hinaus wären fortlaufende Monitorings mittels transthorakaler Echokardiographie zur Beurteilung der Herz-Kreislauf-Situation und randomisierte Studien zur Therapie mit Vasopressin zur Behandlung der Kreislaufdysregulation und ggf. zur Verbesserung eines Diabetes insipidus von Interesse. Zu guter Letzt wären prospektive Untersuchungen an Intensivpatienten zur Verbesserung der diagnostischen Spezifität des Diabetes insipidus mittels Copeptin-Test ein interessantes künftiges Forschungsfeld.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
DIC	Disseminierte intravasale Koagulation
IHA	Irreversibler Hirnfunktionsausfall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MAP	Mittlerer arterieller Druck
NNR	Nebennierenrinde
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>

8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Verteilung der Patienten auf den Behandlungszeitraum.....</i>	23
<i>Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs</i>	24
<i>Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der zum IHA führenden Diagnosen</i>	25
<i>Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Noradrenalin-Dosis.....</i>	26
<i>Abbildung 5: Dosisbereich der Maximaldosis pro Patient für Adrenalin/Noradrenalin</i>	27
<i>Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Kreislaufdysregulation</i>	28
<i>Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Lungenfunktion.....</i>	29
<i>Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Leberfunktion</i>	30
<i>Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen SOFA-Scores zur Nierenfunktion.....</i>	31
<i>Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Serum-Glucosespiegel.....</i>	32
<i>Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Serum-Natriumspiegel.....</i>	33
<i>Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Ausscheidungsmenge in den 24 Stunden vor Feststellung des IHA</i>	34
<i>Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen T3-Spiegel</i>	35
<i>Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Thrombozytenwerte</i>	36
<i>Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen D-Dimer-Spiegel</i>	37
<i>Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Temperaturwerte</i>	38
<i>Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Gesamt-SOFA-Scores</i>	39

9 Literaturverzeichnis

Adhami, F., Liao, G., Morozov, Y.M., Schloemer, A., Schmithorst, V.J., Lorenz, J.N., Dunn, R.S., Vorhees, C.V., Wills-Karp, M., Degen, J.L., Davis, R.J., Mizushima, N., Rakic, P., Dardzinski, B.J., Holland, S.K., Sharp, F.R., Kuan, C.Y.

Cerebral ischemia-hypoxia induces intravascular coagulation and autophagy.

The American journal of pathology. 169 (2006) 566-583

American Diabetes Association

Diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Diabetes care. 37 (2014) S81-S90

Arita, K., Uozumi, T., Oki, S., Kurisu, K., Ohtani, M., Mikami, T.

The function of the hypothalamo-pituitary axis in brain dead patients.

Acta neurochirurgica. 123 (1993) 64-75

Bacque, M.C., Barone, M.E., Yankowski, A., Antik, A., Trunzo, L., Fioretti, S., Penone, P.

Neurocritical Patient Characteristics Related to Brain Death.

Transplant. Proc. 50 (2018) 397-399

Barth, E., Albuszies, G., Baumgart, K., Matejovic, M., Wachter, U., Vogt, J., Radermacher, P., Calzia, E.

Glucose metabolism and catecholamines.

Critical Care Medicine. 35 (2007) S508-S518

Bavastro, P.

"Organ-Transplantation"

Königshausen & Neumann, 2018

Beecher, H.e.a.

A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death.

Jama. 205 (1968) 337-340

Bello, G., Ceaichisciuc, I., Silva, S., Antonelli, M.

The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature.

Minerva Anesthesiol. 76 (2010) 919-928

Bellomo, R., Warrillow, S.J., Reade, M.C.

Why we should be wary of single-center trials.

Critical Care Medicine. 37 (2009) 3114-3119

Bernat, J.L.

Controversies in defining and determining death in critical care.

Nature Reviews Neurology. 9 (2013) 164-173

Bingold, T.M., Lefering, R., Zacharowski, K., Waydhas, C., Scheller, B.

Elf-Jahre-Kerndatensatz in der Intensivmedizin.

Der Anaesthetist. 63 (2014) 942-950

Birtan, D., Arslantas, M.K., Altun, G.T., Dincer, P.C., Gecegormez, S., Demirel, A., Ayanoglu, H.O.

Effect of Vasoactive Therapy Used for Brain-Dead Donors on Graft Survival After Kidney Transplantation.

Transplant. Proc. 50 (2018) 1289-1291

Boelen, A., Schiphorst, M.C.P., Wiersinga, W.M.

Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 77 (1993) 1695-1699

Bos, E.M., Leuvenink, H.G.D., van Goor, H., Ploeg, R.J.

Kidney grafts from brain dead donors: Inferior quality or opportunity for improvement?

Kidney international. 72 (2007) 797-805

Bouma, H.R., Ploeg, R.J., Schuurs, T.A.

Signal Transduction Pathways Involved in Brain Death-Induced Renal Injury.

Am. J. Transplant. 9 (2009) 989-997

Brandt, S.A., Angstwurm, H.

Bedeutung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls als sicheres Todeszeichen.

Deutsches Ärzteblatt. 115 (2018) 675-681

Bugge, J.F.

Brain death and its implications for management of the potential organ donor.

Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 53 (2009) 1239-1250

Bundesärztekammer, W.B.

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Frage der Kriterien des Hirntodes.

Dtsch Arztebl International. 79 (1982) A-45-A-55

Bundesärztekammer, W.B.

Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes.

Deutsches Ärzteblatt. 95 (1998) 53

Bundesärztekammer, W.B.

Richtlinien gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Vierte Fortschreibung.

Deutsches Ärzteblatt. (2015) 1

Bundesgesundheitsministerium

Bekanntmachung der Neufassung des Transplantationsgesetzes.

Bundesgesetzblatt (2007)

Deutscher Bundestag

Gesetz zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende.

Bundesgesetzblatt. Jahrgang 2020 Teil I Nr. 13, ausgegeben zu Bonn am 19. März 2020 (2020)

Busl, K.M., Bleck, T.P.

Neurogenic Pulmonary Edema.

Critical Care Medicine. 43 (2015) 1710-1715

- Capatina, C., Paluzzi, A., Mitchell, R., Karavitaki, N.
Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury.
J. Clin. Med. 4 (2015) 1448-1462
- Charmandari, E., Nicolaidis, N.C., Chrousos, G.P.
Adrenal insufficiency.
The Lancet. 383 (2014) 2152-2167
- Chen, S., Li, Q., Wu, H., Krafft, P.R., Wang, Z., Zhang, J.H.
The Harmful Effects of Subarachnoid Hemorrhage on Extracerebral Organs.
BioMed Research International. 2014 (2014) 858496
- Chiolero, R.L., Lemarchandberaud, T., Schutz, Y., Detribolet, N., Bayerberger, M., Freeman, J.
Thyroid-function in severely traumatized patients with or without head-injury.
Acta Endocrinol. 117 (1988) 80-86
- Chirurgie, D.G.f.
Todeszeichen und Todeszeitbestimmung.
Chirurg. 39 (1968) 196
- Christ-Crain, M.
Copeptin – Stellenwert in der Diagnostik des Polyurie-Polydipsie-Syndroms.
Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. 13 (2020) 142-150
- Christ-Crain, M., Winzeler, B., Refardt, J.
Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update.
J. Intern. Med. 290 (2021) 73-87
- Cushing, H.
Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor centers which controls blood pressure during cerebral compression.
Bull Johns Hopkins Hosp. 12 (1901) 290

Cushing, H.

The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage.

The American Journal of the Medical Sciences. 125 (1903) 1017-1043

Deane, A.M., Horowitz, M.

Dysglycaemia in the critically ill - significance and management.

Diabetes Obes. Metab. 15 (2013) 792-801

Deutscher Ethikrat

Hirntod und Entscheidung zur Organspende.

Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik. 20 (2016) 341-354

Di Iorgi, N., Napoli, F., Allegri, A.E.M., Olivieri, I., Bertelli, E., Gallizia, A., Rossi, A., Maghnie, M.

Diabetes insipidus—diagnosis and management.

Hormone research in paediatrics. 77 (2012) 69-84

Dimopoulou, I., Tsagarakis, S., Anthi, A., Milou, E., Ilias, L., Stavrakaki, K., Charalambidis, C., Tzanela, M., Orfanos, S., Mandragos, K., Thalassinou, N., Roussos, C.

High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors.

Critical Care Medicine. 31 (2003) 1113-1117

Dubbeld, J., Hoekstra, H., Farid, W., Ringers, J., Porte, R.J., Metselaar, H.J., Baranski, A.G., Kazemier, G., van den Bere, A.P., van Hoek, B.

Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors.

Br. J. Surg. 97 (2010) 744-753

Dujardin, K.S., McCully, R.B., Wijdicks, E.F.M., Tazelaar, H.D., Seward, J.B., McGregor, C.G.A., Olson, L.J.

Myocardial dysfunction associated with brain death: Clinical, echocardiographic, and pathologic features.

J. Heart Lung Transplant. 20 (2001) 350-357

Dungan, K.M., Braithwaite, S.S., Preiser, J.C.

Stress hyperglycaemia.

Lancet. 373 (2009) 1798-1807

Edwards, Y.

Ein Hirntoter ist nicht tot.

Bulletin des médecins suisses. 100 (2019) 765-765

Erbguth, F.

»Hirntod« – irreversibler Hirnfunktionsausfall.

Springer Berlin Heidelberg, 2017, 165-178

Essien, E.O.I., Parimi, N., Gutwald-Miller, J., Nutter, T., Scalea, T.M., Stein, D.M.

Organ Dysfunction and Failure Following Brain Death Do Not Preclude Successful Donation.

World J.Surg. 41 (2017) 2933-2939

Farragher, R.A., Laffey, J.G.

Maternal Brain Death and Somatic Support.

Neurocritical care. 3 (2005) 099-106

Fenske, W., Refardt, J., Chifu, I., Schnyder, I., Winzeler, B., Drummond, J., Ribeiro-Oliveira, A., Drescher, T., Bilz, S., Vogt, D.R., Malzahn, U., Kroiss, M., Christ, E., Henzen, C., Fischli, S., Tonjes, A., Mueller, B., Schopohl, J., Flitsch, J., Brabant, G., Fassnacht, M., Christ-Crain, M.

A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus.

N. Engl. J. Med. 379 (2018) 428-439

Fiser, D.H., Jimenez, J.F., Wrape, V., Woody, R.

Diabetes-insipidus in children with brain-death.

Critical Care Medicine. 15 (1987) 551-553

Flashar, H.

Hippokrates: Meister der Heilkunst

CH Beck, 2016

Fliers, E., Boelen, A.

An update on non-thyroidal illness syndrome.

Journal of Endocrinological Investigation. 44 (2021) 1597-1607

Floerchinger, B., Oberhuber, R., Tullius, S.G.

Effects of brain death on organ quality and transplant outcome.

Transplantation Reviews. 26 (2012) 54-59

Förderreuther, S.

Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls.

In: "Die Anästhesiologie" Springer, 2019, 2175-2181

Frowein, R.A., Euler, K.H., Karimi-Nejad, A.

Grenzen der Wiederbelebung bei schweren Hirntraumen.

Langenbecks Archiv für Klinische Chirurgie. 308 (1964) 276-281

Geisler, L.

Die Zukunft des Todes-Überlegungen zum „Hirntod“.

Chirurgische Allgemeine. 7 (2006) 238-242

Godino, M., Lander, M., Cacciatore, A., Perez-Protto, S., Mizraji, R.

Ventricular Dysfunction Associated With Brain Trauma Is Cause for Exclusion of Young Heart Donors.

Transplant. Proc. 42 (2010) 1507-1509

Golling, M., Mehrabi, A., Blum, K., Jahnke, C., Kellner, H., Bud, O., Hashemi, B., Breikreutz, R., Becker-Brandenburg, K., Schemmer, P., Gebhard, M.M., Herfarth, C., Kraus, T.

Effects of hemodynamic instability on brain death-induced prepreservation liver damage.

Transplantation. 75 (2003) 1154-1159

Gordon, J.K., McKinlay, J.

Physiological changes after brain stem death and management of the heart-beating donor.

BJA Educ. 12 (2012) 225-229

Goulon, M., Babinet, P., Simon, N.

Brain death or coma Dépassé.

Care of the Critically Ill Patient Springer, 1983, 765-771

Gramm, H.J., Meinhold, H., Bickel, U., Zimmermann, J., Vonhammerstein, B., Keller, F., Dennhardt, R., Voigt, K.

Acute endocrine failure after brain-death.

Transplantation. 54 (1992) 851-857

Grauer, S.E., Peterson, B.T., Hyde, R.W., Schwartz, S.I.

Effect of autotransplantation of a lung on development of neurogenic pulmonary edema.

Surg Forum. 29 (1978) 199-201

Grundmann, R.T.

Marie François Xavier Bichat und der Hirntod.

Chirurgische Allgemeine (CHAZ). 15 (2014) 366-370

Hefty, T.R., Cotterell, L.W., Fraser, S.C., Goodnight, S.H., Hatch, T.R.

Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors - incidence and effect on renal-transplantation.

Transplantation. 55 (1993) 442-443

Heinemann, M., Liwinski, T., Adam, R., Berenguer, M., Mirza, D., Malek-Hosseini, S.A., Heneghan, M.A., Lodge, P., Pratschke, J., Boudjema, K., Paul, A., Zieniewicz, K., Fronek, J., Mehrabi, A., Acarli, K., Tokat, Y., Coker, A., Yilmaz, S., Karam, V., Duvoux, C., Lohse, A.W., Schramm, C., Contributing, C., European Liver Intestine, T.

Long-term outcome after living donor liver transplantation compared to donation after brain death in autoimmune liver diseases: Experience from the European Liver Transplant Registry.

Am. J. Transplant. (2021) 8

Horovitz, J.H., Carrico, C.J., Shires, T.

Pulmonary response to major injury.

Arch. Surg. 108 (1974) 349-355

Hvas, C.L., Fenger-Eriksen, C., Hoyer, S., Sorensen, B., Tonnesen, E.

Hypercoagulation following brain death cannot be reversed by the neutralization of systemic tissue factor.

Thromb. Res. 132 (2013) 300-306

Hwang, J.J., Hwang, D.Y.

Treatment of Endocrine Disorders in the Neuroscience Intensive Care Unit.

Curr. Treat. Options Neurol. 16 (2014) 15

Iba, T., Arakawa, M., Levy, J.H., Yamakawa, K., Koami, H., Hifumi, T., Sato, K.

Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin.

Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 24 (2018) 1020-1026

Jänig, W.

Regulation von Metabolismus und Nahrungsaufnahme.

Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie Brandes, R., Lang, F., Schmidt, R.F.

(Hrsg.)

Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2019, 551-560

Joseph, B., Khalil, M., Pandit, V., Kulvatunyou, N., Zangbar, B., Tang, A., O'Keeffe, T., Snyder, K., Green, D.J., Gries, L., Friese, R.S., Rhee, P.

Hypothermia in organ donation: A friend or foe?

J. Trauma Acute Care Surg. 77 (2014) 559-563

Keogh, A.M., Howlett, T.A., Perry, L., Rees, L.H.

Pituitary-function in brain-stem dead organ donors - a prospective survey.

Transplant. Proc. 20 (1988) 729-730

Kimura, T., Kamide, T., Onodera, K., Tabata, S., Shibata, A., Suzuki, K., Takeda, R., Ikeda, T., Kikkawa, Y., Iihoshi, S., Kohyama, S., Kurita, H.

Clinical Features of Neurogenic Pulmonary Edema in Patients with Subarachnoid Hemorrhage.

World Neurosurg. 135 (2020) 5

Knöbl, P.

Thrombopenie auf der Intensivstation.

Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 111 (2016) 425-433

Knopp, J.L., Chase, J.G., Shaw, G.M.

Increased insulin resistance in intensive care: longitudinal retrospective analysis of glycaemic control patients in a New Zealand ICU.

Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 12 (2021) 17

Kotloff, R.M., Blosser, S., Fulda, G.J., Malinoski, D., Ahya, V.N., Angel, L., Byrnes, M.C., DeVita, M.A., Grissom, T.E., Halpern, S.D., Nakagawa, T.A., Stock, P.G., Sudan, D.L., Wood, K.E., Anillo, S.J., Bleck, T.P., Eidbo, E.E., Fowler, R.A., Glazier, A.K., Gries, C., Hasz, R., Herr, D., Khan, A., Landsberg, D., Lebovitz, D.J., Levine, D.J., Mathur, M., Naik, P., Niemann, C.U., Nunley, D.R., O'Connor, K.J., Pelletier, S.J., Rahman, O., Ranjan, D., Salim, A., Sawyer, R.G., Shafer, T., Sonneti, D., Spiro, P., Valapour, M., Vikraman-Sushama, D., Whelan, T.P.M., Soc Critical Care, M., Amer Coll Chest, P., Assoc Organ Procurement Org, D.

Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement.

Critical Care Medicine. 43 (2015) 1291-1325

Kotsch, K., Ulrich, F., Reutzel-Selke, A., Pascher, A., Faber, W., Warnick, P., Hoffman, S., Francuski, M., Kunert, C., Kuecuk, O., Schumacher, G., Wesslau, C., Lun, A., Kohler, S., Weiss, S., Tullius, S.G., Neuhaus, P., Pratschke, J.

Methylprednisolone Therapy in Deceased Donors Reduces Inflammation in the Donor Liver and Improves Outcome After Liver Transplantation A Prospective Randomized Controlled Trial.

Annals of surgery. 248 (2008) 1042-1050

Kramer, A.H., Zygun, D.A., Doig, C.J., Zuege, D.J.

Incidence of neurologic death among patients with brain injury: a cohort study in a Canadian health region.

Can. Med. Assoc. J. 185 (2013) E838-E845

Lambden, S., Laterre, P.F., Levy, M.M., Francois, B.

The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials.

Crit. Care. 23 (2019)

Levi, M., Opal, S.M.

Coagulation abnormalities in critically ill patients.

Crit. Care. 10 (2006) 9

Lewis, A., Greer, D.

Current controversies in brain death determination.

Nature Reviews Neurology. 13 (2017) 505-509

Liaño, F., Pascual, J.

Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group.

Kidney international. 50 (1996) 811-818

Machado, C., Kerein, J., Ferrer, Y., Portela, L., De La C Garcia, M., Manero, J.M.

The concept of brain death did not evolve to benefit organ transplants.

Journal of Medical Ethics. 33 (2007) 197-200

Makaryus, A.N., McFarlane, S.I.

Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease.

Cleveland Clinic Journal of Medicine. 73 (2006) 65

Mascia, L., Pasero, D., Slutsky, A.S., Arguis, M.J., Berardino, M., Grasso, S., Munari, M., Boifava, S., Cornara, G., Della Corte, F., Vivaldi, N., Malacarne, P., Del Gaudio, P., Livigni, S., Zavala, E., Filippini, C., Martin, E.L., Donadio, P.P., Mastromauro, I., Ranieri, V.M.

Effect of a Lung Protective Strategy for Organ Donors on Eligibility and Availability of Lungs for Transplantation A Randomized Controlled Trial.

JAMA-J. Am. Med. Assoc. 304 (2010) 2620-2627

McKeown, D.W., Bonser, R.S., Kellum, J.A.

Management of the heartbeating brain-dead organ donor.

British Journal of Anaesthesia. 108 (2012) I96-I107

Mollaret, P.

Le coma dépassé.

Rev Neurol. 1 (1959) 5-15

Monk, T.G., Bronsert, M.R., Henderson, W.G., Mangione, M.P., Sum-Ping, S.T.J., Bentt, D.R., Nguyen, J.D., Richman, J.S., Meguid, R.A., Hammermeister, K.E.

Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery.

Anesthesiology. 123 (2015) 307-319

Morariu, A.M., Schuurs, T.A., Leuvenink, H.G.D., van Oeveren, W., Rakhorst, G., Ploeg, R.J.

Early events in kidney donation: Progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death.

Am. J. Transplant. 8 (2008) 933-941

Mosso, A.

Ueber den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn

Veit, 1881

Mutter, C.M., Smith, T., Menze, O., Zakharia, M., Nguyen, H.

Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management.

Cureus. (2021)

Nair-Collins, M., Northrup, J., Olcese, J.

Hypothalamic-Pituitary Function in Brain Death: A Review.

Journal of intensive care medicine. (2014)

Nastasovic, T., Milakovic, B., Marinkovic, J.E., Grujicic, D., Stosic, M.

Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage?

Acta neurochirurgica. 159 (2017) 705-712

Negovsky, V.

Treatment of the agonal state and of clinical death.

Journal of the American Medical Association. 129 (1945) 1226-1226

Novitzky, D., Cooper, D.K.C., Reichart, B.

Hemodynamic and metabolic responses to hormonal-therapy in brain-dead potential organ donors.

Transplantation. 43 (1987) 852-854

Novitzky, D., Cooper, D.K.C., Rosendale, J.D., Kauffman, H.M.

Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: Experimental and clinical studies.

Transplantation. 82 (2006) 1396-1401

Olinga, P., van der Hoeven, J.A.B., Merema, M.T., Freund, R.L., Ploeg, R.J., Groothuis, G.M.M.

The influence of brain death on liver function.

Liver Int. 25 (2005) 109-116

Oppert, M., Reinicke, A., Gräf, K.-J., Barckow, D., Frei, U., Eckardt, K.-U.

Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock.

Intensive Care Medicine. 26 (2000) 1747-1755

Palmer, S., Bader, M.K.

Cerebral oxygenation.

J. Neurosurg. 108 (2008) 198-199

Patel, M.S., Abt, P.L.

Current practices in deceased organ donor management.

Curr. Opin. Organ Transpl. 24 (2019) 343-350

Peled, Y., Ram, E., Klempfner, R., Lavee, J., Cherikh, W.S., Stehlik, J.

Donor thyroid hormone therapy and heart transplantation outcomes: ISHLT transplant registry analysis.

J. Heart Lung Transplant. 39 (2020) 1070-1078

Penndorf, V., Saner, F., Gerken, G., Canbay, A.

Liver Parameters in Intensive Care Medicine.

Zent.bl. Chir. 138 (2013) 636-642

Pennefather, S.H., Bullock, R.E., Mantle, D., Dark, J.H.

Use of low-dose arginine-vasopressin to support brain-dead organ donors.

Transplantation. 59 (1995) 58-62

Plurad, D.S., Bricker, S., Neville, A., Bongard, F., Putnam, B.

Arginine vasopressin significantly increases the rate of successful organ procurement in potential donors.

Am. J. Surg. 204 (2012) 856-860

Powner, D.J., Hendrich, A., Lagler, R.G., Ng, R., Madden, R.L.

Hormonal changes in brain-dead patients.

Critical Care Medicine. 18 (1990) 702-708

Pretty, C., Chase, J.G., Lin, J., Shaw, G.M., Le Compte, A., Razak, N., Parente, J.D.

Impact of glucocorticoids on insulin resistance in the critically ill.

Comput. Meth. Programs Biomed. 102 (2011) 172-180

Rady, M.Y., Johnson, D.J., Patel, B.M., Larson, J.S., Helmers, R.A.

Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus.

Mayo Clin. Proc. 80 (2005) 1558-1567

Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N.D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., Slutsky, A.S., Force, A.D.T.

Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition.

JAMA-J. Am. Med. Assoc. 307 (2012) 2526-2533

Renner, R., Haller, M.

Wasser- und Elektrolythaushalt.

Springer Berlin Heidelberg, 2012, 115-128

Robertson, K.M., Hramiak, I.M., Gelb, A.W.

Endocrine changes and hemodynamic stability after brain-death.

Transplant. Proc. 21 (1989) 1197-1198

Rosendale, J.D., Myron Kauffman, H., McBride, M.A., Chabalewski, F.L., Zaroff, J.G., Garrity, E.R., Delmonico, F.L., Rosengard, B.R.

Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs¹.

Transplantation. 75 (2003) 482-487

Rosengard, B.R., Feng, S., Alfrey, E.J., Zaroff, J.G., Emond, J.C., Henry, M.L., Garrity, E.R., Roberts, J.P., Wynn, J.J., Metzger, R.A., Freeman, R.B., Port, F.K., Merion, R.M., Love, R.B., Busuttil, R.W., Delmonico, F.L.

Report of the crystal city meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor.

Am. J. Transplant. 2 (2002) 701-711

Rothwell, P.M., Udawadia, Z.F., Lawler, P.G.

Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness.

Anaesthesia. 48 (1993) 373-376

Rubinfeld, G., Thompson, T., Ferguson, N., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., Slutsky, A.

Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition.

JAMA. 307 (2012) 2526-2533

Salim, A., Martin, M., Brown, C., Belzberg, H., Rhee, P., Demetriades, D.

Complications of brain death: Frequency and impact on organ retrieval.

Am. Surg. 72 (2006) 377-381

Salim, A., Martin, M., Brown, C., Inaba, K., Roth, B., Hadjizacharia, P., Mascarenhas, A., Rhee, P., Demetriades, D.

Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation.

Clin. Transplant. 21 (2007) 405-409

Salim, A., Vassiliu, P., Velmahos, G.C., Sava, J., Murray, J.A., Belzberg, H., Asensio, J.A., Demetriades, D.

The role of thyroid hormone administration in potential organ donors.

Arch. Surg. 136 (2001) 1377-1380

Samarasinghe, S., Vokes, T.

Diabetes insipidus.

Expert Review of Anticancer Therapy. 6 (2006) S63-S74

Saracen, A., Kotwica, Z., Woźniak-Kosek, A., Kasprzak, P.

Neurogenic Pulmonary Edema in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.

Advancements in Clinical Research", Pokorski, M. (Hrsg.) Springer International Publishing, Cham, 2016, 35-39

Schäfer, D.

Todesfeststellung im Mittelalter.

Hirntod. Zur Kulturgeschichte der Todesfeststellung", Schlich, T. (Hrsg.) Suhrkamp, Frankfurt am Main, 2001

Schäfer, K.

Die Chronik des Hirntodes.

Publikationsserver Universität Regensburg, 2017, DOI: 10.5283/epub.36487

Schlich, T.

Ethik und Geschichte: Die Hirntoddebatte als Streit um die Vergangenheit.

Ethik in der Medizin. 11 (1999) 79-88

Schnuelle, P., Gottmann, U., Hoeger, S., Boesebeck, D., Lauchart, W., Weiss, C., Fischereider, M., Jauch, K.W., Heemann, U., Zeier, M., Hugo, C., Pisarski, P., Kramer, B.K., Lopau, K., Rahmel, A., Benck, U., Birck, R., Yard, B.A.

Effects of Donor Pretreatment With Dopamine on Graft Function After Kidney Transplantation A Randomized Controlled Trial.

JAMA-J. Am. Med. Assoc. 302 (2009) 1067-1075

Schnuelle, P., Lorenz, D., Mueller, A., Trede, M., Van Der Woude, F.J.

Donor catecholamine use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation.

Kidney international. 56 (1999) 738-746

Schwab, R.S., Potts, F., Bonazzi, A.

EEG as an aid in determining death in presence of cardiac activity (ethical, legal and medical aspects).

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 15 (1963) 147-&

Seifi, A., Lacci, J.V., Godoy, D.A.

Incidence of brain death in the United States.

Clin. Neurol. Neurosurg. 195 (2020) 5

Sessler, D.I., Bloomstone, J.A., Aronson, S., Berry, C., Gan, T.J., Kellum, J.A., Plumb, J., Mythen, M.G., Grocott, M.P.W., Edwards, M.R., Miller, T.E., Perioperative Quality, I.

Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery.

British Journal of Anaesthesia. 122 (2019) 563-574

Shankar, J.J., Vandorpe, R.

CT perfusion for confirmation of brain death.

AJNR. American journal of neuroradiology. 34 (2013) 1175-1179

Shapey, I.M., Summers, A., Yiannoullou, P., Bannard-Smith, J., Augustine, T., Rutter, M.K., Dellen, D.

Insulin therapy in organ donation and transplantation.

Diabetes, Obesity and Metabolism. 21 (2019) 1521-1528

Shemie, S.D.

Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential.

Can. Med. Assoc. J. 174 (2006) S13-S30

Smith, M.

Physiologic changes during brain stem death - Lessons for management of the organ donor.

J. Heart Lung Transplant. 23 (2004) S217-S222

Steigleder, K.

Sind hirntote Menschen wirklich tot?

Anthropologie. 2 (2015) 103-115

Strauss, R., Wehler, M., Mehler, K., Kreutzer, D., Koebnick, C., Hahn, E.G.

Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome.

Critical Care Medicine. 30 (2002) 1765-1771

Suzuki, K., Wada, H., Imai, H., Iba, T., Thachil, J., Toh, C.H.

A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH.

J Thromb Haemost. 16 (2018) 1442-1444

Takemitsu, T., Wada, H., Hatada, T., Ohmori, Y., Ishikura, K., Takeda, T., Sugiyama, T., Yamada, N., Maruyama, K., Katayama, N., Isaji, S., Shimpo, H., Kusunoki, M., Nobori, T.

Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation.

Thrombosis and Haemostasis. 105 (2011) 40-44

Talari, K., Goyal, M.

Retrospective studies-utility and caveats.

JR Coll Physicians Edinb. 50 (2020) 398-402

Terasaki, P.I., Cecka, J.M., Gjertson, D.W., Takemoto, S.

High survival rates of kidney-transplants from spousal and living unrelated donors.

N. Engl. J. Med. 333 (1995) 333-336

Ting, N.

Carry-forward analysis.

Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics-Four Volume Set. (2018) 416

Toh, C.H., Hoots, W.K.

The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview.

Journal of Thrombosis and Haemostasis. 5 (2007) 604-606

Van Den Berghe, G.

Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome with Different Faces.

Thyroid. 24 (2014) 1456-1465

van Hooff, A.

Thanatos und Asklepios. Wie antike Ärzte zum Tod standen.

In: "Hirntod. Zur Kulturgeschichte der Todesfeststellung", Schlich, T. (Hrsg.)
Suhrkamp Verlag, Frankfurt am Main, 2001, 85-101

van Waes, J.A.R., van Klei, W.A., Wijeyesundera, D.N., van Wolfswinkel, L., Lindsay, T.F.,
Beattie, W.S.

Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular
Surgery.

Anesthesiology. 124 (2016) 35-44

Vanderschueren, S., De Weerd, A., Malbrain, M., Vankersschaever, D., Frans, E., Wilmer, A.,
Bobbelaers, H.

Thrombocytopenia and prognosis in intensive care.

Critical Care Medicine. 28 (2000) 1871-1876

Venkateswaran, R.V., Steeds, R.P., Quinn, D.W., Nightingale, P., Wilson, I.C., Mascaro, J.G.,
Thompson, R.D., Townend, J.N., Bonser, R.S.

The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a
prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial.

Eur. Heart J. 30 (2009) 1771-1780

Vincent, J.-L., De Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung,
C.L., Colardyn, F., Blecher, S.

Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive
care units: results of a multicenter, prospective study.

Critical care medicine. 26 (1998) 1793-1800

Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart,
C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G.

The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ
dysfunction/failure.

Intensive Care Medicine. 22 (1996) 707-710

Ware, L.B., Fang, X.H., Wang, Y.B., Babcock, W.D., Jones, K., Matthay, M.A.

High prevalence of pulmonary arterial thrombi in donor lungs rejected for transplantation.

J. Heart Lung Transplant. 24 (2005) 1650-1656

Washida, M., Okamoto, R., Manaka, D., Yokoyama, T., Yamamoto, Y., Ino, K., Yamamoto, N., Osaki, N., Shimahara, Y., Yamaoka, Y., Kumada, K., Ozawa, K.

Beneficial effect of combined 3,5,3'-triiodothyronine and vasopressin administration on hepatic energy status and systemic hemodynamics after brain-death.

Transplantation. 54 (1992) 44-49

Wauters, S., Verleden, G.M., Belmans, A., Coosemans, W., De Leyn, P., Nafteux, P., Lerut, T., Van Raemdonck, D.

Donor cause of brain death and related time intervals: does it affect outcome after lung transplantation?

Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. 39 (2011) E68-E76

Weir, B.K.

Pulmonary-edema following fatal aneurysm rupture.

J. Neurosurg. 49 (1978) 502-507

Westendorp, W.H., Leuvenink, H.G., Ploeg, R.J.

Brain death induced renal injury.

Curr. Opin. Organ Transpl. 16 (2011) 151-156

Wijdicks, E.F.M.

Brain death worldwide - Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria.

Neurology. 58 (2002) 20-25

Wijdicks, E.F.M.

The neurologist and Harvard criteria for brain death.

Neurology. 61 (2003) 970-976

Wijdicks, E.F.M., Pfeifer, E.A.

Neuropathology of brain death in the modern transplant era.

Neurology. 70 (2008) 1234-1237

Williamson, D.R., Lesur, O., Tétrault, J.-P., Nault, V., Pilon, D.

Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes.

Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 60 (2013) 641-651

Willis, T.

"Cerebri Anatome Cui Accessit Nervorum Descriptio et Usus", 1664

Yeung, J.H.H., Mikocka-Walus, A.A., Cameron, P.A., Poon, W.S., Ho, H.F., Chang, A., Graham, C.A., Rainer, T.H.

Protection From Traumatic Brain Injury in Hormonally Active Women vs Men of a Similar Age A Retrospective International Study.

Arch. Surg. 146 (2011) 436-442

Yoshikawa, M.H., Rabelo, N.N., Welling, L.C., Telles, J.P.M., Figueiredo, E.G.

Brain death and management of the potential donor.

Neurol. Sci. 42 (2021) 3541-3552

Zhao, J., Xuan, N.X., Cui, W., Tian, B.P.

Neurogenic pulmonary edema following acute stroke: The progress and perspective.

Biomed. Pharmacother. 130 (2020) 8

Zygun, D.A., Doig, C.J., Gupta, A.K., Whiting, G., Nicholas, C., Shepherd, E., Conway-Smith, C., Menon, D.K.

Non-neurological organ dysfunction in neurocritical care.

J. Crit. Care. 18 (2003) 238-244

10 Eidesstattliche Versicherung

Blumberg, Benedikt

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

"Intensivmedizinische Aspekte im Rahmen der Entwicklung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls"

selbständig verfasst und mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 16.02.2023

Benedikt Blumberg