

DON D'ORGANES, OPTIMISATION DU PATIENT EN MORT ENCÉPHALIQUE : DE LA RÉANIMATION AU BLOC OPÉRATOIRE

Gaëlle Cheisson

Département d'anesthésie Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du
Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

INTRODUCTION

La mort encéphalique (ME) entraîne de considérables modifications hémodynamiques, hormonales et métaboliques qui ont des conséquences délétères sur les organes. Ceci aboutit à une diminution du nombre et de la qualité des organes disponibles pour une éventuelle greffe.

La prise en compte de ces modifications physiopathologiques pourrait retarder et minimiser les perturbations induites. Cet exposé va s'attacher à mettre en évidence les principales modifications liées à la ME et en approcher les cibles thérapeutiques.

1. CONSIDÉRATIONS TEMPORELLES

Le temps entre le diagnostic clinique de la ME et le début de l'ischémie froide lors de l'explantation dit « temps de mort encéphalique » influence la survie des greffons. En effet, des greffons rénaux prélevés chez des donneurs qui avaient une durée de ME inférieure à 470 min avaient une meilleure fonction primaire que ceux prélevés après 470 min de ME [1]. Cependant les résultats ne sont pas identiques pour tous les organes [2, 3]. Dans une étude récente, la durée de ME n'influçait pas la survie des greffons à 1 an et à 3 ans, n'influçait pas le rejet aigu dans la première année post-transplantation mais dans le sous-groupe des donneurs de moins de 55 ans, la durée de ME était un facteur prédictif indépendant de baisse du débit de filtration glomérulaire qui diminuait de 0,4 % par heure [4].

La durée d'ischémie froide a elle aussi toute son importance. Plus la durée d'ischémie froide est longue, plus le risque de dysfonction primaire est élevé quels que soient les organes prélevés [2, 5, 6].

2. CONSÉQUENCES CARDIOVASCULAIRES

Le maintien d'une hémodynamique satisfaisante et efficace jusqu'au prélèvement d'organes est fondamental pour la viabilité et la qualité des greffons.

La ME résulte d'une augmentation progressive de la PIC qui induit par l'ischémie qu'elle entraîne de profondes modifications physiologiques qui sont caractérisées par :

- Une ischémie pontique avec le réflexe de Cushing, résultat d'une stimulation parasympathique et sympathique induisant une bradycardie et une hypertension.
- Cette réponse est suivie par une stimulation sympathique opposée appelée « orage catécholaminergique » lié à l'ischémie du noyau parasympathique au niveau du bulbe rachidien. Cette période est caractérisée par une hypertension artérielle sévère et une tachycardie.
- L'engagement est complet lorsque survient l'ischémie de la moelle avec disparition graduelle du tonus sympathique entraînant une vasoplégie, une hypotension et un collapsus cardiovasculaire.

Une étude expérimentale chez le chien a montré lors d'une augmentation très rapide et importante de PIC une augmentation de 750 fois des taux d'adrénaline et de 400 fois des taux de noradrénaline accompagnée de lésions ischémiques myocardiques [7]. Lors d'une augmentation plus progressive de la PIC, les taux de catécholamines étaient moins augmentés. Sur le plan hémodynamique, les chiens qui avaient eu une montée rapide de PIC étaient plus instables que ceux qui avaient eu une montée progressive. L'altération de la fonction cardiaque après ME est donc souvent attribuée à la toxicité cardiaque des catécholamines durant l'orage catécholaminergique. Cette dysfonction myocardique est fréquente chez le patient en ME [8] avec la description de dysfonctions segmentaires ou globales [9].

Quelques études expérimentales et cliniques suggèrent que les lésions myocardiques et leurs conséquences morphologiques et cliniques pourraient être prévenues par une sympathectomie cardiaque (β -bloquant de courte durée d'action ou nitroprussiate) réalisée avant l'orage catécholaminergique permettant une augmentation du nombre d'organes prélevés et transplantés [9-13]. En effet, les β -bloquants atténueraient la désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques et préserveraient ainsi la fonction cardiaque après ME [14]. Enfin, une étude expérimentale chez des rats a montré que le blocage sympathique en limitant les effets de l'orage catécholaminergique permettait d'atténuer l'augmentation de l'expression de nombreux gènes myocardiques qui pourraient avoir des conséquences sur la fonction ventriculaire du greffon [15].

Maintenir un donneur stable sur le plan hémodynamique est un véritable challenge et le délai entre le passage en ME et le prélèvement doit être le plus court possible [16]. Durant cette période, le but de la réanimation est de maintenir une volémie efficace et adapter le débit cardiaque et la pression de perfusion pour assurer une oxygénation tissulaire optimale. Cette prise en charge peut associer un remplissage vasculaire, un support en catécholamines et pour certaines équipes une opothérapie substitutive.

L'hypovolémie est habituelle et le remplissage vasculaire est considéré comme la première mesure à prendre dans la correction d'une hypotension. Cependant une hypervolémie peut aggraver une dysfonction ventriculaire gauche et être responsable d'une détérioration respiratoire [17-19]. Ainsi, particulièrement si des organes intra-thoraciques doivent être prélevés, il est important de monitorer les paramètres hémodynamiques et adapter le remplissage pour tendre vers la normovolémie. Une balance est à trouver entre l'hypervolémie qui peut compromettre un prélèvement pulmonaire et l'hypovolémie qui peut aggraver la fonction rénale [20]. Il n'y a pas de consensus dans le choix d'un colloïde ou d'un cristalloïde qui sont souvent utilisés en association. Cependant si un prélèvement pulmonaire est envisagé, il est préférable d'utiliser les colloïdes pour minimiser les risques de surcharge pulmonaire et de détérioration des échanges gazeux [21]. Les HES de dernière génération, avec un degré de substitution bas semblent avoir moins d'effets toxiques que les anciens chez les donneurs d'organes [22].

L'hypernatrémie doit être corrigée pour éviter les dysfonctions de transplantation hépatique [23, 24] ainsi que les autres anomalies hydro-électrolytiques.

Assurer une volémie efficace n'est, le plus souvent, pas suffisant et pour restaurer débit cardiaque et pression artérielle, le recours à des drogues vasoactives est nécessaire chez 80 à 90 % des donneurs en ME que ce soient des vasopresseurs ou des inotropes [25]. Même si des études expérimentales rapportent des lésions myocardiques liées à l'utilisation de catécholamines et des cas de greffons cardiaques refusés sur la notion de fortes posologies de catécholamines nécessaires chez le donneur, il semble que l'élément le plus important soit d'assurer un débit de perfusion correct des organes explantés quelles que soient les posologies de catécholamines [26].

2.1. MONITORAGE HÉMODYNAMIQUE

Le diagnostic d'une défaillance circulatoire chez le patient en ME s'appuie sur des critères cliniques et paracliniques usuels. En plus de ces critères, il va falloir le plus souvent recourir à des moyens diagnostiques complémentaires afin de détecter une hypovolémie persistante, une dysfonction myocardique ou une vasoplégie et ainsi optimiser le traitement.

Plusieurs travaux ont étudié l'intérêt de l'évaluation de la fonction cardiaque par un cathétérisme artériel pulmonaire [27]. Cependant, aujourd'hui, le Picco et le Doppler œsophagien sont de bonnes alternatives au monitoring réalisé par un cathéter artériel pulmonaire [28, 29].

L'échographie cardiaque a, elle, un double intérêt : elle permet une évaluation du débit cardiaque et de la volémie mais elle permet aussi une évaluation du greffon cardiaque (fonction segmentaire et globale, valves...). Elle a une valeur prédictive du succès de la transplantation cardiaque en termes de fonction [30] et aide à l'adaptation des thérapeutiques [31].

L'intérêt des marqueurs biologiques pour la reconnaissance d'une dysfonction myocardique est plus limité. Chez le patient en ME, la mesure combinée de la Troponine T et pro-BNP permet une meilleure prédictibilité de dysfonction systolique du ventricule gauche que la Troponine T [32] mais ce dosage n'est souvent qu'un argument supplémentaire plaidant en faveur d'une évaluation échographique.

2.2. CHOIX DES CATÉCHOLAMINES

2.2.1. LA NORADRÉNALINE

Actuellement, le vasopresseur de première intention est une catécholamine possédant un effet vasopresseur, par conséquent un effet α -adrénergique. Dans cette optique, la noradrénaline apparaît être la catécholamine de choix par son effet α -agoniste prépondérant qui permet un contrôle rapide de la vasoplégie en évitant une tachycardie trop importante telle que celle observée avec de fortes posologies de dopamine ou d'adrénaline. L'apport d'un α -adrénergique permet d'induire une vasoconstriction artérielle et veineuse splanchnique qui induit une mobilisation du pool veineux capacitif splanchnique avec une chasse de sang vers la veine cave et le cœur droit.

2.2.2. LA DOPAMINE

L'utilisation de la dopamine ne semble actuellement plus pertinente malgré sa large utilisation dans la littérature. En effet, l'augmentation de la pression artérielle induite par la dopamine est plus le fait d'une augmentation du débit cardiaque que d'une augmentation propre des résistances artérielles [33-35]. De plus, les effets tachycardisants de la dopamine sont fréquents, même à faible dose. Cette tachycardie peut être préjudiciable sur un cœur soumis à des phénomènes d'ischémie/reperfusion éventuellement associés à une réduction de la réserve coronaire. Et enfin, elle pourrait aggraver une dysfonction antéhypophysaire [36].

2.2.3. LA VASOPRESSINE

La vasopressine est pour certains auteurs le vasopresseur de choix. En effet, il existe lors de la ME un déficit en vasopressine [37] et plusieurs auteurs ont montré des résultats très intéressants lors de l'utilisation de la vasopressine sur la stabilité hémodynamique avec réduction des besoins en catécholamines [38, 39].

Ainsi, la vasopressine a été recommandée comme traitement vasopresseur et traitement du diabète insipide chez le donneur d'organes par « l'American College of Cardiology » [40]. En France, elle n'est pas disponible en pratique courante.

2.2.4. LES CORTICOÏDES

Lors de la ME, l'axe corticotrope est en situation dépassée de stress d'autant plus que la vascularisation de l'hypophyse est compromise. Il en résulte une insuffisance de l'ensemble de l'axe avec une diminution de la cortisolémie basale et stimulée [41]. Son incidence est élevée et l'administration de corticoïdes à posologie substitutive permet de diminuer les posologies de noradrénaline chez 2/3 des patients [42].

Pendant, lorsqu'on regarde les études où les équipes administrent des corticoïdes aux donneurs, le rationnel et les posologies utilisées sont plus en relation avec un effet anti-inflammatoire qu'un effet substitutif [20, 43].

2.2.5. LES HORMONES THYROÏDIENNES

L'administration d'hormones thyroïdiennes est plus controversée dans ce contexte comme elle l'est dans les études expérimentales et cliniques chez les patients au cours d'un pontage coronaire [44, 45]. Malgré ces travaux contradictoires, les pratiques ont été largement influencées par les études rétrospectives américaines de grande envergure puisqu'elles concernaient plusieurs milliers de greffons [46]. Les greffons cardiaques prélevés chez des donneurs qui avaient

reçu la triple hormonothérapie (T3 ou T4, corticoïdes et vasopressine) avaient une meilleure survie à 1 mois que les greffons prélevés chez des donneurs qui n'avaient pas reçu la triple hormonothérapie. Cependant, ces études sont critiquables et leur interprétation difficile puisque les posologies des différentes hormones sont non connues et non comparables chez tous les patients.

Plus récemment, il a été recommandé d'utiliser les hormones thyroïdiennes chez les donneurs les plus instables sur le plan hémodynamique avec de meilleurs résultats sur les organes transplantés quand les donneurs instables avaient eu une hormonothérapie [47].

L'hormonothérapie est utilisée par certains pour améliorer les conditions hémodynamiques du donneur [20] et recommandée lorsque la fraction d'éjection est inférieure à 45 % après la réanimation habituelle. Les hormones utilisées sont alors des « cocktails » associant hormones thyroïdiennes, corticoïdes, vasopressine [6, 48]. En l'absence d'études prospectives randomisées, il ne peut être recommandé l'utilisation d'une hormonothérapie systématique.

3. CONSÉQUENCES ENDOCRINIENNES

En plus des modifications liées aux catécholamines, la ME peut aussi être responsable de modifications endocriniennes liées à des lésions pituitaires antérieures et postérieures. Les effets de la mort encéphalique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire sont profonds.

La partie postérieure de l'hypophyse est détruite chez plus de 90 % des patients en ME avec des taux indétectables de vasopressine qui se traduisent cliniquement par l'apparition du diabète insipide à l'origine de perturbations hydro-électrolytiques et une hypovolémie, le déficit en vasopressine peut aggraver l'instabilité hémodynamique. Les effets physiologiques de la vasopressine sont médiés par 3 types de récepteurs différents : V1 (effet vasopresseur par les récepteurs situés sur les vaisseaux), V2 (effet antidiurétique par l'intermédiaire de récepteurs du tube collecteur rénal) et V3 (sécrétion hormonale par des récepteurs situés dans la partie antérieure de l'hypophyse). En dehors de l'administration de vasopressine dans des « cocktails d'hormones », la vasopressine est peu utilisée en pratique courante pour son effet vasopresseur. Des posologies élevées peuvent entraîner une vasoconstriction coronaire, rénale et splanchnique qui peut être délétère pour les organes. Pour le traitement du diabète insipide, il existe un analogue de la vasopressine, la 1-desamino-8-D-arginine-vasopressine qui a une affinité sélective pour les récepteurs V2 sans activité vasopressive significative chez l'homme. Ainsi, l'arginine-vasopressine peut être utilisée seule devant un diabète insipide ou en association aux catécholamines si le patient présente une instabilité hémodynamique.

A la différence de la post-hypophyse, l'antéhypophyse peut en partie être préservée après la mort encéphalique grâce à une vascularisation extra-durale.

Chez l'animal, on retrouve une diminution systématique de T3, insuline et cortisol. Chez l'homme, cela semble un peu différent : cortisol et insuline peuvent rester normaux et la diminution de T3 n'est pas uniforme. En effet, on retrouve chez les patients en ME des taux de T3 subnormaux chez 60 à 80 % d'entre eux et seulement 15 % ont des valeurs basses qui sont accompagnées d'une augmentation de T3R. La thyroxine libre semble peu affectée et seulement 30 à 35 % ont des valeurs subnormales.

Alors que la cortisolémie peut rester normale chez la plupart des donneurs en ME, les capacités de sécrétion après un test au synacthène semblent réduites [41]. Chez 37 patients présentant un traumatisme crânien grave, 17 vont évoluer vers la ME. Chez ces 17 patients, la cortisolémie est significativement plus basse et 76 % d'entre eux ne répondaient pas au test à l'ACTH comparé à 10 % des traumatismes crâniens graves n'évoluant pas vers la ME. Récemment, Nicolas-Robin et al. ont montré une incidence de 85 % d'insuffisance surrénalienne et que la supplémentation corticoïde pouvait permettre une diminution des besoins en noradrénaline [42].

Le traitement corticoïde chez le patient en ME est une technique de routine dans certaines équipes, non pas pour substituer le déficit cortico-surrénalien mais pour atténuer la réponse immune.

4. CONSÉQUENCES INFLAMMATOIRES ET IMMUNOLOGIQUES

L'augmentation des taux sanguins de plusieurs cytokines comme le TNF- α , l'IL-6, l'IL-8, IL-1 β et IL-2R est décrite après traumatisme crânien grave et ME.

L'augmentation des cytokines comme IL-6, TNF- α , ou de la procalcitonine dans le plasma du donneur est associée à une plus mauvaise survie des greffons [49-50]. L'augmentation d'expression de l'IL-6 et TNF- α est décrite lors de dysfonction de greffon cardiaque et est prédictive d'insuffisance ventriculaire droite après transplantation cardiaque [51].

Dans une étude prospective chez 21 patients en ME, Murugan et al. ont mesuré la réponse inflammatoire en fonction de la réponse au remplissage de ces patients. Il apparaît que dans le groupe des patients présentant des critères de précharge-dépendance, IL-6 et TNF- α étaient augmentés et qu'il y avait moins d'organes transplantés dans ce groupe ($1,8 \pm 0,9$ vs $3,7 \pm 2,5$). En analyse multivariée, l'âge du donneur et l'augmentation d'IL-6 étaient des facteurs de risque de diminution du nombre d'organes transplantés [49].

Les effets du traitement corticoïde ne sont pas retrouvés dans toutes les études, cette forte prévalence d'un état pro-inflammatoire chez le donneur d'organes ne serait pas affectée par l'administration de T3 ou de corticoïdes [50].

Par contre, dans d'autres études, l'administration de méthylprednisolone à des donneurs en ME est associée à une augmentation du pronostic des greffons à court et à long terme [46, 52, 53]. Ainsi, une étude prospective et randomisée a montré que la méthylprednisolone réduisait l'activation en cytokine et améliorait la fonction du greffon hépatique [53].

Les posologies recommandées dans les différentes études ou recommandations sont variables. On retrouve souvent une posologie de 15 mg.kg^{-1} [6, 20] mais Pratschke et al. utilisent plutôt un bolus de 250 mg entretenu par une perfusion de 100 mg.h^{-1} [53, 54].

5. CONSÉQUENCES PULMONAIRES

Peu de greffons pulmonaires sont proposés car il existe des lésions pulmonaires directes, liées à la ME et d'autres lésions comme l'inhalation, la pneumopathie, les contusions et lésions induites par la ventilation.

La ME induit en elle-même des lésions pulmonaires directes et des dysfonctions en rapport avec un œdème pulmonaire neurogénique et des lésions

inflammatoires [55]. L'œdème neurogénique peut apparaître au moment du passage en ME mais aussi lors de l'agression cérébrale initiale. Cet œdème est dû à des mécanismes hémodynamiques et sympathiques. L'orage catécholaminergique induit une vasoconstriction systémique, une augmentation de la post-charge et donc une augmentation des pressions droites avec augmentation des pressions dans l'artère pulmonaire.

L'optimisation de la fonction pulmonaire du patient en ME n'est pas basée sur des études randomisées. Cependant les recommandations faites aux autres types de patients ne sauraient être délétères chez les patients en ME.

La ventilation protectrice qui permet de limiter pression et volume afin de réduire les lésions pulmonaires induites par la ventilation est recommandée [56]. Afin d'augmenter le nombre de greffons pulmonaires prélevés, Mascia et al. ont décrit un ensemble de mesures de « protection pulmonaire » associant : bas volume courant, haut niveau de PEEP, aspirations trachéales en circuit fermé, recrutement alvéolaire et utilisation d'une CPAP lors de l'épreuve d'hypercapnie [57].

Une fibroscopie précoce est recommandée. Elle a plusieurs buts : une toilette bronchique, la mise en évidence d'une éventuelle infection ou inhalation et la réalisation d'un prélèvement à visée bactériologique. Des aspirations trachéales régulières et une kinésithérapie diminuent le risque d'atélectasie et sont associées à une augmentation du nombre et de la qualité des greffons pulmonaires prélevés [21, 58].

Il est important de bien monitorer le remplissage de ces patients si un prélèvement pulmonaire est envisagé. Une hypervolémie peut avoir un retentissement important et rapide sur les échanges gazeux.

Enfin, l'utilisation de corticoïdes (méthylprednisolone) est recommandée par certains chez le donneur depuis les résultats d'une étude rétrospective qui avaient mis en évidence une amélioration importante des échanges gazeux lorsqu'une dose d'environ 15 mg.kg⁻¹ de méthylprednisolone était administrée au donneur.

6. AU BLOC OPÉRATOIRE, LORS DE L'EXPLANTATION DES ORGANES

Toute la réanimation mise en place en réanimation doit être poursuivie au bloc opératoire et ce jusqu'au clampage aortique signant la fin de la prise en charge anesthésique du sujet en ME.

Le temps d'explantation est crucial et le remplissage et les catécholamines doivent particulièrement être pris en compte. Les objectifs hémodynamiques respiratoires et hydroélectriques restent les mêmes. Un diabète insipide peut réapparaître et nécessiter l'administration de minirin, les paramètres ventilatoires doivent être adaptés aux échanges gazeux et le monitoring hémodynamique renforcé pendant ce temps chirurgical de dissection potentiellement hémorragique.

Si l'utilisation de gaz halogénés n'est théoriquement pas nécessaire chez ces sujets en ME, il a été décrit dans plusieurs études expérimentales et cliniques un rôle des halogénés dans la protection cardiaque contre les lésions d'ischémie-reperfusion [59-61]. Récemment, une étude expérimentale chez le rat a montré que l'isoflurane avait les mêmes effets sur le foie [62] et une étude clinique a retrouvé un effet protecteur du sévoflurane sur les lésions d'ischémie-reperfusion durant l'hépatectomie chez l'homme [63]. Ainsi, certaines équipes recommandent l'administration d'halogénés 30 minutes avant le clampage aortique [64].

CONCLUSION

Le prélèvement d'organe est un challenge aspirant à réduire les conséquences de la ME sur les organes en vu d'une transplantation.

Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la mort encéphalique et ses conséquences sur les greffons a permis d'améliorer nos pratiques ces dernières années. La mise en place de protocole de prise en charge associant dépistage précoce des donneurs potentiels, optimisation du remplissage vasculaire et utilisation de vasopresseurs, optimisation respiratoire et corticothérapie ont permis d'augmenter le nombre de greffons prélevés et d'améliorer la survie des greffons et des receveurs [65]. Les perspectives dans les années à venir sont probablement la mise en place de stratégies de protection d'organes et la prise en compte de la pharmacogénomie et de l'immuno-modulation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kunzendorf U et al. Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2002;2(3):292-4
- [2] Ploeg RJ et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation—a multivariate analysis. *Transplantation*, 1993;55(4):807-13
- [3] Gabbay E et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999;160(1):265-71
- [4] Nijboer W et al. How important is the duration of the brain death period for the outcome in kidney transplantation? *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2011;24(1):14-20
- [5] Novick RJ et al. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 1999;18(5):425-31
- [6] Zaroff JG et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation*, 2002;106(7):836-41
- [7] Shivalkar B et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*, 1993;87(1):230-9
- [8] Riou B et al. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation*, 1995;92(3): 409-14
- [9] Novitzky D et al. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation*, 1988;45(1):32-6
- [10] Novitzky D et al. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *The Annals of thoracic surgery*, 1986;41(5):520-4
- [11] Seguin C et al. Evidence of functional myocardial ischemia associated with myocardial dysfunction in brain-dead pigs. *Circulation*, 2001;104(12 Suppl 1):1197-201
- [12] Audibert G et al. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation*, 2006;82(8):1031-6
- [13] Ryan JB et al. Functional evidence of reversible ischemic injury immediately after the sympathetic storm associated with experimental brain death. *The Journal of heart and lung transplantation the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 2003;22(8):922-8
- [14] Pandalai PK et al. Acute beta-blockade prevents myocardial beta-adrenergic receptor desensitization and preserves early ventricular function after brain death. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2008;135(4):792-8

- [15] Yeh T Jr et al. Central sympathetic blockade ameliorates brain death-induced cardiotoxicity and associated changes in myocardial gene expression. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2002;124(6):1087-98
- [16] Cantin B et al. The impact of brain death on survival after heart transplantation: time is of the essence. *Transplantation*, 2003;76(9):1275-9
- [17] Bittner HB et al. The effects of brain death on cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics. *Chest*, 1995;108(5):1358-63
- [18] Pennefather SH., R.E. Bullock, and J.H. Dark, The effect of fluid therapy on alveolar arterial oxygen gradient in brain-dead organ donors. *Transplantation*, 1993. 56(6): p. 1418-22
- [19] Mertes PM et al. Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation*, 1994;58(4):414-8
- [20] Wood KE et al. Care of the potential organ donor. *The New England journal of medicine*, 2004;351(26):2730-9
- [21] Venkateswaran RV et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. *The Annals of thoracic surgery*, 2008;85(1):278-86; discussion 286
- [22] Blasco V et al. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *British journal of anaesthesia*, 2008;100(4):504-8
- [23] Totsuka E et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver transplantation and surgery: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 1999;5(5):421-8
- [24] Markmann JF et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*, 2001;72(6):1113-22
- [25] Wood KE, Coursin DB. Intensivists and organ donor management. *Current opinion in anaesthesiology*, 2007;20(2):97-9
- [26] Chamorro C et al. Use of catecholamines in cardiac donors: what is the real limit? *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 2004;23(7):916-7
- [27] Stoica SC et al. Swan Ganz catheter assessment of donor hearts - outcome of organs with borderline haemodynamics. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 2001;20(2):250
- [28] Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 2006;291(6):L1118-31
- [29] Cipolla J, Stawicki S, Spatz D. Hemodynamic monitoring of organ donors: a novel use of the esophageal echo-Doppler probe. *The American surgeon*, 2006;72(6):500-4
- [30] Darmon PL et al. Utility of transesophageal echocardiography in heart collection decision making. *Transplantation proceedings*, 1996;28(5):2895
- [31] Kono T et al. Usefulness of low-dose dobutamine stress echocardiography for evaluating reversibility of brain death-induced myocardial dysfunction. *The American journal of cardiology*, 1999; 84(5):578-82
- [32] Nicolas-Robin A et al. Combined measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in potential organ donors. *Intensive care medicine*, 2007;33(6):986-92
- [33] Martin C et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, 1993;103(6):1826-31
- [34] Hannemann L et al. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med*, 1995;23(12):1962-70
- [35] Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1994;272(17):1354-7
- [36] Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesthesia and analgesia*, 2004;98(2):461-8
- [37] Chen JM et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation*, 1999;100(19 Suppl):II244-6

- [38] Yoshioka T et al. Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. *Neurosurgery*, 1986;18(5):565-7
- [39] Pennefather SH et al. Use of low dose arginine vasopressin to support brain-dead organ donors. *Transplantation*, 1995;59(1):58-62
- [40] Hunt SA et al. Cardiovascular management of a potential heart donor: a statement from the Transplantation Committee of the American College of Cardiology. *Critical care medicine*, 1996;24(9):1599-601
- [41] Dimopoulou I et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med*, 2003;31(4):1113-7
- [42] Nicolas-Robin A et al. Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients. *Anesthesiology*, 2010;112(5):204-10
- [43] Rosendale JD et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation*, 2003;75(4):482-7
- [44] Bennett-Guerrero E et al. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1996;275(9):687-92
- [45] Mullis-Jansson SL et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1999;117(6):1128-34
- [46] Rosendale JD et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation*, 2003;75(8):1336-41
- [47] Salim A et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. *Clinical transplantation*, 2007;21(3):405-9
- [48] Rosengard BR et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2002;2(8):701-11
- [49] Murugan R et al. Preload responsiveness is associated with increased interleukin-6 and lower organ yield from brain-dead donors. *Critical care medicine*, 2009;37(8):2387-93
- [50] Venkateswaran RV et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation*, 2009;88(4):582-8
- [51] Birks EJ et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation. *Circulation*, 2000;102(3):326-31
- [52] Follette DM, Rudich SM, Babcock WD. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 1998;17(4):423-9
- [53] Kotsch K et al. 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*, 2008;248(6):1042-50
- [54] Kuecuk O et al. Significant reduction of proinflammatory cytokines by treatment of the brain-dead donor. *Transplantation proceedings*, 2005;37(1):387-8
- [55] Avlonitis VS et al. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation*, 2003;75(12):1928-33
- [56] Botha P et al. Current strategies in donor selection and management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 2008;20(2):143-51
- [57] Mascia L et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2010;304(23):2620-7
- [58] Angel LF et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006;174(6):710-6
- [59] Siracusano L, Girasole V. Sevoflurane and cardioprotection. *British journal of anaesthesia*, 2008;100(2):278; author reply 278-9
- [60] De Hert SG et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*, 2002;97(1):42-9
- [61] Lee MC et al. Isoflurane preconditioning-induced cardio-protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *European journal of anaesthesiology*, 2006;23(10):841-7

- [62] Schmidt R et al. Heme oxygenase-1 induction by the clinically used anesthetic isoflurane protects rat livers from ischemia/reperfusion injury. *Annals of surgery*, 2007;245(6):931-42
- [63] Beck-Schimmer B et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Annals of surgery*, 2008;248(6):909-18
- [64] Bugge JF. Brain death and its implications for management of the potential organ donor. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 2009;53(10):1239-50
- [65] Salim A et al. The effect of a protocol of aggressive donor management: implications for the national organ donor shortage. *The Journal of trauma*, 2006;61(2):429-33; discussion 433-5