

## 개의 뇌사와 신장이식

우흥명<sup>1</sup> · 권오경<sup>\*</sup>

위스콘신 대학교 의과대학 외과학과 장기이식교실

\*서울대학교 수의과대학 외과학교실

### Brain Death and Kidney Transplantation in Dogs

Heung-Myong Woo<sup>1</sup> and Oh-Kyeong Kweon<sup>\*</sup>

Department of Surgery, Division of Transplantation, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA

<sup>\*</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University

**Abstract :** Brain dead (BD) patients remain the largest source of solid organs for transplantation. BD has been shown to decrease graft function and survival in rodent models. The aim of this study was to evaluate how brain death affects graft viability in the donor and kidney tolerance to cold preservation as assessed by survival in a canine transplantation. 13 Beagle dogs were used for the study. Brain death was induced by the sudden inflation of a subdural balloon catheter with continuous monitoring of arterial blood pressure and electroencephalographic activity (n = 3). Sixteen hours after conformation of brain death, kidney graft were retrieved (n = 6). Non-BD donors served as controls (n = 4). All kidneys were flushed with University of Wisconsin (UW) solution and preserved for 24 hours at 4°C before transplantation. Recipient survival rates, serum creatinine level were analyzed. Brain death induced the well-known Cushing reaction with a severe increase in blood pressure and tachycardia. Thereafter, cardiac function returned progressively to baseline within 8 hours and remained stable until the end of the experiment. All of dogs in both group transplanted were survived until 7 days (100%), and the kidneys showed functional early rejection at 8.3±0.5 days and 8.5±0.5 days after transplantation, in BD and allograft group, respectively. BD kidneys were functionally similar to control kidneys for 7 days after transplanted. Brain death has no deleterious effect on preservation injury and survival of dog kidney transplantation, although it induces changes in hemodynamic parameters. This study reveals that kidneys from BD donors do not exhibit more ischemia reperfusion injury, and support good early function and survival.

**Key words :** brain death, kidney, transplantation, UW solution, dogs

## 서 론

뇌사에 의한 장기는 이식분야에서 가장 큰 공급원이 될 수 있으나, 아직도 그 효용성의 검증이 분명하게 이루어지지 못하여 임상 분야에서 적절히 이용되지 못하고 있는 실정이다.

뇌사에 의한 비가역적인 중추신경계 손상은 장기의 혈액 동역학적, 면역학적 변화를 초래하며, 이식전 장기의 저온보관 및 이식과정에서 발생하는 허혈성 손상을 악화시킬 수 있다고 보고되었다<sup>4,5,12,15</sup>. 생존장기(living related organs)를 이용한 이식결과가 심장사에 의한 장기이식의 경우보다 만족스러운 결과를 보인 것은 뇌사 장기의 이식도 유사한 결과를 나타낼 것이라는 것을 예상할 수 있게 하였다<sup>18</sup>. 또한, 뇌사에 의해 동반되는 변화는 이식 후 초기 비특이적인 염증반응의 동기화와 같은 일련의 예상치 못한 결과를 가져올 수 있을 것이라고 보고된 바 있다<sup>8,15,17</sup>. 즉, 이러한 변화들은 면역학적 반응의 강도를 증가시켜 결국 이식된 장기의 생존율을 저하시킨다고 예상하고 있다<sup>16</sup>.

뇌사 심장은 심근기능의 저하와 혈액 동역학적 손상이 연구되었으며<sup>2,13</sup>, 생존 장기에 비해 이식된 후 급성 거부반응(acute rejection)을 나타내었다<sup>22</sup>. 뇌사 간에서는 이식 후 cell

adhesion molecule(CAM) 출현이 증가되었으며, 현저한 백혈구 침윤이 쥐의 모델에서 관찰되었다<sup>20,21</sup>, 또한 뇌사는 간의 저온보관에 의한 손상과 이식 후 생존율을 저하시킨다고 보고된 바 있다<sup>20</sup>.

신장은 장기이식 분야에서 가장 많은 부분을 차지하고 있으며, 공급 부족에 의해 새로운 공급원을 찾아야 하는 것이 절실한 과제로 남아있는데도 불구하고 개를 이용한 뇌사 신장에 대한 연구는 미미한 실정이다<sup>11,19</sup>.

또한, 수의임상 분야에서도 뇌손상에 의한 신체 일부 혹은 전체의 기능부전 사례들이 많이 발생되며, 최근 미국의 경우 점점 신장이식의 수요가 늘어나고 있는 실정이다<sup>9,10</sup>. 따라서, 본 실험에서는 뇌사된 개의 신장을 이식에 사용할 수 있는지를 알아보고, 뇌손상에 대한 근원적 처치와 보존적 치료에 필요한 뇌사 후 혈액동역학적 변화와 신장의 2차적인 기능적 변화에 대하여 조사하여 인의 및 수의임상에 응용하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 및 마취

13마리의 체중이 유사한(8-10 kg) 암컷 beagle 성견을 사용하였다. 모든 동물은 두 군으로 분류하였는데, 뇌사군은 3마리를 뇌사시킨 후 양쪽신장을 적출하여 6마리의 정상견에 각각 1개의 신장을 이식하였고, 대조군은 4마리를 무작위로

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : woo@surgery.wise.edu

서로 신장을 교체하는 동종이식술을 실시하였다.

모든 동물은 마취유도를 위하여 thiopental sodium(25-30 mg/kg)을 정맥 투여하여 마취를 도입한 후 isofluran으로 마취를 하였다. 마취는 뇌사가 인정된 후 중지하였으며 양압 환류는 신장 적출시까지 유지하였다. 수여견은 수술직전 4.5 mg의 morphine® sulfate(Morphine, Baxter, USA)을 진통 목적으로 정맥 투여하였다. 술 후 2일동안 필요시 butorphanol (Torbugesic®, 0.2 mg/kg)을 근육 투여하였다.

### 뇌사의 유도 및 진단

혈액 시료의 채취와 혈압측정을 위하여 우측 후지의 대퇴동맥에 8Fr 카테타를 장착하였고, 대퇴정맥은 수액과 약물투여를 위하여 사용되었다. 중심정맥압을 측정하기 위하여 우측 경정맥에도 카테타를 장착하였다. 요의 배출량을 측정하기 위하여 방광내에 balloon 카테타를 설치하였다. 뇌사 유도 전에 대뇌반사(각막반사와 동공 빛반사)를 통하여 신경학적 검사를 실시하였다. 뇌파 검사를 실시하기 위하여 전두골과 후두골 부위에 양측으로 전극을 설치하고 뇌전도(electroencephalography, EEG)를 기록하였다.

뇌사의 유도는 Bitter 등<sup>1)</sup>에 의한 방법에 준하여 실시하였다. 전두골의 후방 정중선상에 사방 1 cm의 피부판을 만들고, 지름 6 mm의 구멍을 전기드릴을 사용하여 만든다음, 경막하에 16Fr Foley 카테타를 삽입하였다. 뇌사가 확진 될 때까지 5분에서 10분에 걸쳐 식염수를 balloon안에 8 ml에서 17 ml까지 주기적으로 서서히 주입하여 대뇌부위를 압박하였다.

뇌사의 유도 후 각막반사와 동공반사가 사라지고, 양압관류기 제거 후 3분동안 자발호흡이 시작되지 않으며, EEG 상에 뇌파의 변화가 없는 상태가 되면 뇌사로 진단하였다. 뇌사가 인정된 10분 후 혈액동역학적 안정성을 유지하고 속발성 당노를 조절하기 위하여 epinephrine(2 ug/kg/hour)과 vasopressin(0.1 U/kg/hour)을 투여하였다. 신장을 적출할 때까지 뇌사 후 6, 12 그리고 16시간에 뇌사상태를 유지하면서 혈압, 뇌파, 혈중산소량, 요배출량 등을 monitoring하였다.

뇌사 직후, 8시간과 신장 적출시 sulfamethoxazole(80 mg/ml)와 trimethoprim(16 mg/ml) 합제를 0.2 ml/kg 정맥내 투여하였다.

### 장기보관액

적출된 신장의 세척과 보관은 본 실험실에서 개발되었고 세계적으로 가장 많이 사용되고있는 University of Wisconsin® (UW) solution을 상온화된 용액과 동일하게 제조하여 사용하였다. UW solution은 사용 1시간 전 reduced glutathione (0.920 g/L, Glutathione®, Sigma Chemical Co, MO), dexamethasone sodium phosphate®(16 mg/L, American Regent Lab Inc, NY), insulin(Humulin®, Eli Lilly and Co, IN) 100 IU/L 그리고 Sulfamethoxone(80 mg/ml)와 Trimethoprim(16 mg/ml)의 합제 2 ml를 첨가하여 사용하였다.

### 신장 적출술

뇌사가 인정된 후 16시간에 양쪽 신장을 적출하였다. 신장 적출술은 1시간 정도 이전에 시작하여 16시간 째에 보존액으로 세척하고 4°C에 24시간 보관하였다. 신장적출술은 다음과 같은 방법으로 실시하였다.

복와자세의 상태로 뇌사가 유도된 개를 조심스럽게 배와 자세로 돌려 보정한 후 복부를 검사연골에서 후방으로 치골 결합 이전까지 정중절개하였다. 먼저 좌측 신장을 노출시키기 위해 습윤포대를 사용하여 복강장기를 우측으로 이동시킨 후 신장의 내측으로 후복막(retroperitoneum)을 절개하여 신장동, 정맥을 노출시켰다. 혈관 문합을 용이하게 하기위해 노출된 신정맥으로부터 후방으로 분지하는 난소 정맥을 결찰 절개하고, 약 1 cm 정도 길이의 정맥을 주위 조직으로부터 분리하였다. 요관은 최대한 길게 남기기위해 방광근처에서 결찰 절개하고, 요관의 허혈을 방지하기 위해 요관주위의 지방조직과 golden zone을 최대한 부착시킨 상태로 유지하였다. 양쪽 신장의 적출시점의 차이를 최대한 줄이기 위해 좌측신장을 복벽으로부터 유리시킨 상태로 적출 준비가 완료되면, 오른쪽 신장을 동일한 방법으로 분리하였다. 오른쪽 신장은 신정맥이 짧기 때문에 최대한 길게 남기도록 하였다. 양쪽 신장의 적출준비가 완료되면 직각 지혈 검자를 이용하여 신동맥부터 결찰한 다음 신정맥을 결찰 절단하였다.

### 신장이식술

수여견을 이전에 서술한 방법으로 마취하고 보정한 후 복부를 절개하여 복강을 노출시켰다. 복강장기를 전방으로 이동시켜 외장골 동정맥을 노출시켰다. 먼저 외장골 동맥을 분리, 결찰 그리고 절단한 다음, 외장골 정맥을 주위 조직으로부터 분리하였다. Satinski 혈관 검자를 장착한 다음, 중앙부를 절개하여 혈관 문합부위를 만들었다. 준비된 뇌사신장의 신정맥을 외장골 정맥에 7-0 Prolene을 이용하여 단측문합을 실시하였다. 신동맥은 외장골 동맥에 단단봉합을 실시하였다. 혈관문합이 완료되는 즉시 정맥을 먼저 관류(reperfusion)시킨 다음 동맥을 관류시켰다. 신장내 혈류 상태가 정상인지 확인한 후 요도를 방광에 연결하는 신요도방광조성술(neoureterocystostomy)을 실시하였다. 공여견의 우측신장은 전, 후방을 전환시켜 동일한 방법으로 신장이식술을 실시하였다.

수술 직후 methylprednisolon sodium succinate(Solu-Medrol®, Pharmacia & Upjohn Co, MI) 6 mg/kg을 정맥내 투여한 후, 매일 prednisone(Prednison, Roxane, Ohio) 1 mg/kg을 경구 투여하였다.

### 신장기능 검사 및 생존율 평가

이식신장의 기능적 검사는 혈청 creatinine 수치를 검사하여 평가되었다. 혈청 creatinine은 수술 직전과 수술 후 1일 부터 7일까지 검사하였으며, 수술 후 7일까지 혈청 creatinine이 증가하지않고 거부반응을 나타내지 않은 경우를 생존건으로 평가하였다. 거부반응이 나타나면 pentobarbital sodium (Euthasol®, Delmar Lab Inc, VA) 100 mg/kg으로 안락사

를 시켰다.

**통계학적 분석**

모든 결과치는 mean±SD로 나타내었으며, 통계학적 분석은 GraphPad InStat version 3.00 software(GraphPad Inc, San Diego, CA)를 이용하였다. 군 간 비교는 standard two-tailed unpaired Students't test를 이용하였다(Significance P<0.05).

**결 과**

뇌사를 유도한 3마리의 실험견은 모두 신장 적출시까지 생존하였다.

**뇌사견의 평가**

뇌사를 유도하기 위해 경막하에 투입된 balloon에 주입된 등장액은 11.8±1.6 ml였다. 이 시기에 Cushing reaction인 급격한 혈압상승과 빈맥이 관찰되었다. 이와같은 유의적인 혈액동역학적 반응은 약 15분정도 관찰되었다.

수축기 혈압은 뇌사유도 전 136±9 mmHg에서 353±15 mmHg로 급격히 상승하였으며(P<0.0001), 이완기 혈압도 85±7 mmHg에서 162±12 mmHg로 급격히 증가하였다(P<0.0001). 심박동수는 110±6 bpm에서 238±8 bpm으로 증가하였다(P<0.0001). 중심 정맥압은 4±2 mmHg에서 5±2 mmHg로 다소 증가하였으나 유의적인 변화를 보이지는 않았다(Table 1).

4시간이 지난 후 심장 기능은 점차 뇌사유도 전으로 회복되었으며, 8시간 이후 신장 적출 전까지 계속 일정하게 유지되었다.

**혈청 creatinine**

신장이식을 받은 후 혈청 creatinine은 두군 모두 1일에 다소 증가한 다음, 이후 서서히 감소하였다가 다시 급상승하는 양상을 보였다(Fig 1). 뇌사군의 혈청 creatinine 수치는 수술 후 조기거부반응에 의한 안락사 이전까지 전 관찰기간에 걸쳐 대조군으로 이용된 동종이식군과 유사한 양상을 나타냈다.

뇌사군의 각 개체에 따른 수술 후 혈청 creatinine 수치와 변화를 알보았다(Fig 2). 신장이식 수술을 받은 6마리 중 1



Fig 1. The photograph shows how to induce brain death in dogs.

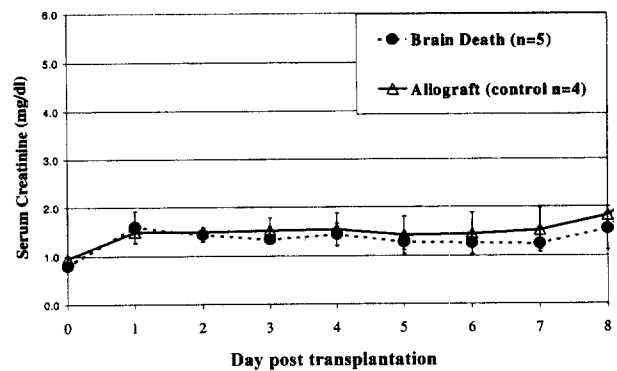


Fig 2. The changes of serum creatinine level after kidney transplantation.

마리는 요도가 절단되어 요도 문합술을 실시하였으나, 술 후 3일동안 무뇨증상을 보이며 급격한 혈중 creatinine 수치의 증가를 보였다(Fig 3-BD #1). 수술 후 4일부터 요 배출이 가능해지면서 혈중 creatinine 수치가 다른 개들과 유사한 결과치를 보였으나, GraphPad InStat version 3.00 software (GraphPad Inc, San Diego, CA)의 outlier평가 program에 의해 outlier로 판정되어 배제하였다. 그 외 뇌사군 5마리는

Table 1. Hemodynamic changes following induction of brain death (n = 3)

	baseline	Cushing reflex	1 hr	4 hr	8 hr	12 hr	16 hr
HR (beats/min)	110 (6)	238 (8)*	170 (14)*	159 (11)*	124 (15)	121 (7)	113 (4)
SYS (mmHg)	136 (9)	353 (15)*	197 (12)*	161 (10)*	131 (6)	134 (8)	126 (5)
DIA (mmHg)	85 (7)	162 (12)*	185 (12)*	126 (9)*	81 (8)	76 (10)	73 (9)
CVP (mmHg)	4 (2)	5 (2)	3 (1)	3 (1)	3(1)	4 (1)	5 (1)

Baseline = values recored before inflation of the epidural balloon

HR = heart rate, SYS = systolic arterial pressure, DIA = diastolic arterial pressure, CVP = central venous pressure (right arterial pressure)

Data represent the mean (SD)

\* P < 0.05 vs baseline values

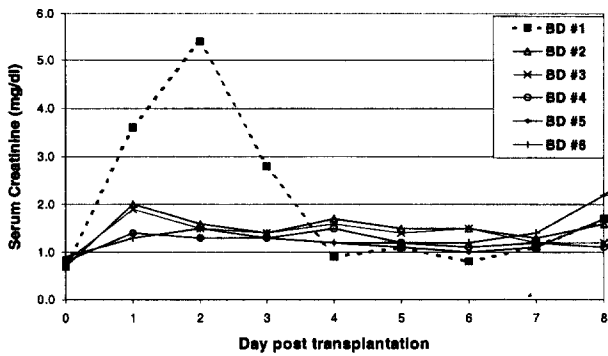


Fig. 3. The individual changes of serum creatinine after kidney transplantation in brain death group.



Fig. 4. Bisected kidney demonstrating the light staining cortex and the dark staining outer medulla after transplantation. The inner medulla is lighter staining than outer medulla. The dark staining (with block spots) at the corticomedullary junction indicates the early reject. However, the site of vascular anastomosis look normal and there is no evidence of thrombosis induced by technical problems in the renal artery and the vein.

동종이식군에 비해 술 후 7일까지 서로 유사한 혈청 creatinine수치를 나타냈다.

**신장 이식 후 생존율 및 조직거부반응**

뇌사군의 #1은 수술 실패 및 특이 상황의 의해 생존율이 평가에서 배제되었으며, 구토증상과 심한 혈변을 보이는 조기 이식 거부반응이 나타나면 안락사를 실시하였다. 두 군 모두 장기의 보관에 의한 손상을 평가하는 기준인 7일 이상 생존 하였으므로 생존율이 100%이었다.

조기 이식 거부반응에 의해 혈청 creatinine 수치가 급격히 증가하기 시작한 시기는 동종이식군이 8.3±0.5일, 뇌사군이 8.5±0.5일로 두 군 모두 이식수술을 받은 후 8일 이후에 조직 거부반응이 나타나기 시작하였으며, 두 군간 유의적인 차이는 없었다.

**고 찰**

뇌사에 대한 연구는 Cushing<sup>6</sup> 등에 의해 처음으로 이루어졌으며, 최근까지 그 병리생리 및 뇌사 후 복강장기의 기능변화에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

뇌 손상을 받으면, 그 원인에 관계없이 뇌사와 관련된 일련의 상황이 전개될 수 있다. 즉, 다양한 원인에 의해 뇌 주위에 진행성 mass가 발생하면 뇌 혈관의 총혈과 뇌부종을 유발할 수 있으며<sup>12</sup>, 이로 인한 뇌의 압박으로 조직의 허혈과 뇌내 혈액순환의 정지를 일으킬 수 있다<sup>3</sup>. 뇌사로 진행되는 비생리학적 상태의 초기에는 혈압 및 호흡의 급성변화, 체온 조절 마비, 전해질 불균형 및 응고부전 등의 급성, 혼란성 변화들이 발생된다<sup>12,14</sup>. 이러한 현상들은 직접적인 신경활성이나 과도한 내인성 catecholamine의 분비에 의한 교감신경성 자극에 의한 것으로 추정하고있다<sup>7,14</sup>. 시상하부와 뇌하수체의 불연속성이 뇌사와 직접 관련이 있다는 연구가 발표되었고<sup>4,14</sup>, 뇌사 후 organ perfusion에서의 대사 및 구조적 변화에 대하여 다소 연구되었지만<sup>12</sup>, 장기의 질적 그리고 혈액동역학적 항상성에 대한 뇌사의 영향은 보다 복잡한 과제로 남아있다. 최근의 연구로, 뇌사 후 각종 장기에 심한 염증반응이 발생하며, 이러한 현상은 장기이식에 악 영향을 미칠 수 있을 것이라고 예상되었으며<sup>8,17</sup> 심장이식의 예에서 이러한 다양한 병리생리학적 불균형이 입증된 바 있다<sup>15</sup>. 신장이식 분야에서는 뇌사신장의 이식은 조기 거부 반응을 가속화시킨다는 연구뿐만 아니라<sup>16</sup>, 뇌사는 뇌 자체의 손상이며 신장의 질적 기능에는 영향을 주지 않는다는 연구도 발표되었다<sup>18</sup>. 따라서 신장의 기능과 관련된 뇌사의 영향에 관한 연구는 아직 분명하게 이루어지지 않았지만, 부족한 장기의 공급문제를 해결할 수 있으므로 외과의 장기이식 분야에서 중요한 과제로 남아있다.

본 실험에서도 뇌파가 급격히 감소되는 시기에 심한 혈압 상승과 심박수의 증가가 관찰되어, 뇌사가 진행되는 시기의 혈액 동역학적 변화가 신체의 각종 장기에 어떠한 영향을 미칠 수도 있을 것이라고 추정하였다. 그러나 뇌사된 개의 신장은 이식 후 기능장애를 보이지 않았다. 즉 뇌사된 개의 신장을 이식 전 24시간 동안 UW solution에 보관 후 수용견에 동종이식을 하였으나, 정상개의 신장을 동일한 방법으로 보관 후 이식한 개와 유사한 보관성 손상정도를 나타내었다. 또한 술 후 7일째까지 모두 생존하였으며, 조기 거부 반응을 나타내는 시기도 차이를 보이지 않은 것이 이를 입증한다.

차후 뇌사 개로부터 신장을 이식받은 개의 혈액학적 변화와 신장의 조직학적, 면역 병리학적 검사가 추가로 진행되어야 한다고 사료된다. 그러나 본실험실에서 실시된 “장기보존 기간과 신장이식에 관한 연구”에서 신장의 보관기간에 있어서 단 24시간의 차이에도 불구하고 생존율이 2배이상 차이를 보인것을 비교하면, 뇌사후 예견되는 염증반응이나 조직의 손상정도가 개의 신장이식에는 영향을 미치지 않는다고 사료된다.

뇌사 후 신장의 구조적, 기능적 변화에 대한 연구가 계속 진행되어야 하지만, 본 실험 결과는 장기의 공급이 절실히

요구되는 신장이식 분야에서 뇌사된 신장을 공급원으로서 이용할 수 있는 가능성을 제시한다고 생각된다.

또한 수의임상에서도 뇌손상에 의한 신체의 일부 혹은 전체의 기능부전 사례들이 많이 발생된다. 따라서 뇌손상 후 동반되는 혈액동역학적 변화와 이로인한 이차적인 각종 장기의 기능적 변화에 대한 본 실험의 자료들은 뇌손상에 대한 근원적 처치와 더불어 병행되는 보존적 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

## 결 론

개에서 뇌사가 유도되면 혈압과 심박수의 급격한 상승을 동반하는 Cushing reaction이 일어나며 이후 점차 안정되어 16시간동안 지속된다.

뇌사는 장기의 보존성 손상(preservation injury) 및 이식 후 생존율에 영향을 미치지 않아 향후 신장이식의 공급원으로서 고려해 볼 가치가 있다.

## 참 고 문 헌

- Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Craig D, Van Trigt P. The effects of brain death on cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics. *Chest* 1995; 108: 1358-63.
- Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Van Trigt P. The combined effects of brain death and cardiac graft preservation on cardiopulmonary hemodynamics and function before and after subsequent heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 764-77.
- Black PM. Pathophysiology of brain death: intracranial aspects. *Transplant Proc* 1988; 20: 21-4.
- Chen EP, Bittner HB, Kendall SW, Van Trigt P. Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death. *Crit Care Med* 1996; 24: 1352-9.
- Colpart JJ, Ramella S, Bret M, Coronel B, Dorez D, Mercatello A, Hadj Aissa A, Moskovtchenko JF. Hypophysisthroid axis disturbances in human brain-dead donors. *Transplant Proc* 1996; 28: 171-2.
- Cushing H. Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci* 1902; 124: 373.
- Herijgers P, Leunens V, Tjandra-Maga TB, Mubagwa K, Flameng W. Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines. *Transplantation* 1996; 62: 330-5.
- Kusaka M, Pratschke J, Wilhelm MJ, Ziai F, Zandi-Nejad K, Mackenzie HS, Hancock WW, Tilney NL. Activation of inflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. *Transplantation* 2000; 69: 405-10.
- McAnulty JF. Hypothermic storage of feline kidneys for transplantation: successful ex vivo storage up to 7 hours. *Vet Surg* 1998; 27: 312-20.
- McAnulty JF, Lensmeyer GL. Comparison of high performance liquid chromatography and immunoassay methods for measurement of cyclosporine A blood concentrations after feline kidney transplantation. *Vet Surg* 1998; 27: 589-95.
- Meduri G, Douguet D, Moukarzel M, Benoit G. Effect of different fluid-loading solutions on renal tubular cells in brain-dead dogs. *Transplant Proc* 1995; 27: 2497-8.
- Mertes PM. Physiology of brain death. In: Tilney NL, Strom T.B., Paul L.C, eds. *Transplantation Biology: Cellular and Molecular Aspects*. Philadelphia: Raven 1996: 275-289.
- Mertes PM, el Abassi K, Jaboin Y, Burtin P, Pinelli G, Carteaux JP, Bulet C, Boulange M, Villemot JP. Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation* 1994; 58: 414-8.
- Novitzky D, Cooper DK, Wicomb WN. Endocrine changes and metabolic responses. *Transplant Proc* 1988; 20: 33-8.
- Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Basker M, Cooper DK, Hancock WW, Tilney NL. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 343-8.
- Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Beato F, Milford EL, Hancock WW, Tilney NL. Accelerated rejection of renal allografts from brain-dead donors. *Ann Surg* 2000; 232: 263-71.
- Takada M, Nadeau KC, Hancock WW, Mackenzie HS, Shaw GD, Waaga AM, Chandraker A, Sayegh MH, Tilney NL. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 1998; 65: 1533-42.
- Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-6.
- Toledo-Pereyra LH, Frantzis P, Prough D, Alvarez H, Hilchenbach G, Cramer T, Gutierrez-Vega R. Better renal function with naloxone treatment following hemorrhage and brain death. *Transplant Proc* 1990; 22: 462-3.
- van der Hoeven JA, Ploeg RJ, Postema F, Molema I, de Vos P, Girbes AR, van Suylichem PT, van Schilfgaarde R, Ter Horst GJ. Induction of organ dysfunction and up-regulation of inflammatory markers in the liver and kidneys of hypotensive brain dead rats: a model to study marginal organ donors. *Transplantation* 1999; 68: 1884-90.
- van Der Hoeven JA, Ter Horst GJ, Molema G, de Vos P, Girbes AR, Postema F, Freund RL, Wiersema J, van Schilfgaarde R, Ploeg RJ. Effects of brain death and hemodynamic status on function and immunologic activation of the potential donor liver in the rat. *Ann Surg* 2000; 232: 804-13.
- Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, Taal M, Kusaka M, Hancock WW, Tilney NL. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation* 2000; 102: 2426-33.