



Koncept smrti mozku a jeho vývoj

Eva Kieslichová

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM

1. LF UK

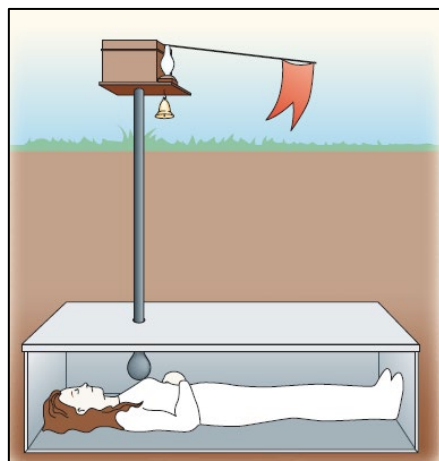
evki@ikem.cz



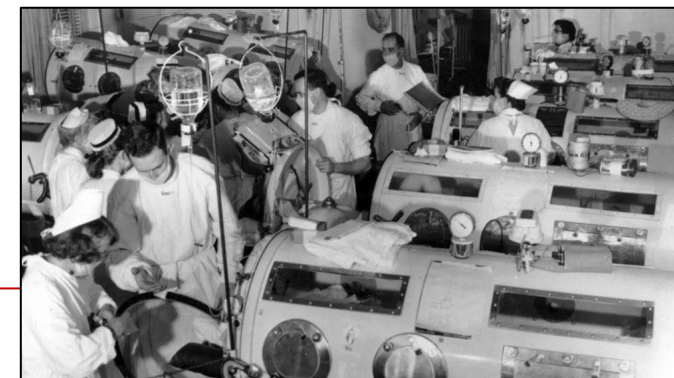
Jak definovat smrt?

historicky zástava dechu a srdeční činnosti → kardiopulmonální kritéria

James F. Childress, PhD, professor of ethics at the University of Virginia in Charlottesville:
Fear of death, particularly fear of a premature, mistaken declaration of death, pervades humanity.



Edgar Allan Poe (1809–1849)
Bram Stoker (1847–1912)



20. století vědeckotechnická revoluce = zásadní posun v technologiích a informatice

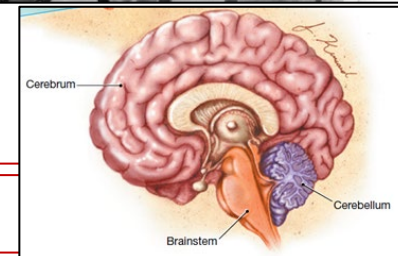
✓ **rozvoj resuscitační péče – objev umělé plicní ventilace**

zastaralá kritéria pro definici smrti

→ **nutnost změny definice smrti** za situace moderních resuscitačních a podpůrných opatření

zintenzivnění výzkumu mozku → **definice smrti na základě neurologických kritérií**

→ **rozvoj transplantační medicíny**



Smrt mozku je totožná se smrtí jedince.

1959: 1. koncept mozkové smrti – coma dépassé (irreverzibilní kóma)

P. Mollaret a M. Goulon popsali „le coma dépassé“ (irreverzibilní kóma)

23 pacientů v hlubokém bezvědomí, s absencí spontánní ventilace, bez výbavných kmenových reflexů, polyurií, hypotenzí a absencí EEG aktivity → UPV, infuze noradrenalinu

1959

REVUE NEUROLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

LE COMA DÉPASSÉ (MÉMOIRE PRÉLIMINAIRE)

PAR MM.

P. MOLLARET et M. GOULON

Après quatre années de réflexion, nous croyons venu le moment d'ajouter un chapitre nouveau au domaine traditionnel des comas.

Précisons de suite que ce problème du coma dépassé a été mis, l'année dernière, au programme de la prochaine Journée de Réanimation de l'Hôpital Claude-Bernard du 7 octobre 1959, en vue d'une mise au point intégrale.

La présente communication, qui n'a ainsi qu'une valeur préliminaire, peut être offerte, peut-être, en hommage à la XXIII^e Réunion Neurologique Internationale, qui a accepté de tenir une de ses séances dans le Centre de Réanimation où fut élaboré ce travail. Précisons également que le coma dépassé a déjà acquis droit de cité dans l'important volume qui vient de paraître de H. Fischgold et P. Mathis (*Obnubilations, comas et stupeurs*, Masson édit., Paris, 1959, p. 5 et pp. 51-52) ; nous remercions ces auteurs d'être venus se faire présenter les premiers malades et d'avoir donné place à quelques-uns de nos documents.

DÉFINITIONS.

Selon les traités classiques, le coma est un état caractérisé par la perte des fonctions de la vie de relation (conscience, motilité, sensibilité et réflexes), avec conservation des fonctions de la vie végétative (avant tout respiration, circulation et thermorégulation).

Guy Tardieu, dans sa thèse de 1942, qui fit date à l'époque, a repris cette définition mais en ajoutant qu'elle est, à plusieurs égards, inexacte. D'une part, dans nombre de comas, il y a, non abolition complète, mais

REVUE NEUROLOGIQUE, T. 101, N° 1, 1959.

P. MOLLARET ET M. GOULON

TABEAU I.

	Degrés du coma	C. vigile	C. type	C. carus	C. dépassé
	Hypersomnie	++	+++	++++	++++
	Réveil provoqué	possible	0	0	0
	Conscience	diminuée	0	0	0
	Confusion mentale	possible	0	0	0
Fonctions de relation	Contrôle des besoins élément.	possible ±	0	0	0
	Hypertonie de décérébration	0	rare	moins rare	0 (ou transitoire) au début
	Réflexes mésencéphal.	+	0 ou ±	0	0
Déglutition	Premier temps	+	0	0	0
	Dernier temps	+	±	0	0
Fonctions végétatives	Respiration	conservée	conservée	perturbée	abolie
	Circulation	conservée	conservée	perturbée	collapsus progressif
	Régulation thermique	conservée	conservée	perturbée	perturbée

Do we have the right to stop treatment using criteria that pretend to know the boundary between life and death?

P. Mollaret and M. Goulon¹

Le coma dépassé Rev Neurol 1959

Mollaret, P. & Goulon, M. Le coma dépassé. Rev. Neurol 1959,101:3–15

1968

Harvard Medical School ad hoc Committee to Examine the Definition for Brain Death

neurologická kritéria smrti mozku (Harvard Medical School)

poprvé v dějinách lékařství je smrt definována i při zachování krevního oběhu

předseda komise: anesteziolog Henry K. Beecher

zástupci lékařské fakulty, fakulty zdravotnictví, neurolog, neurochirurg
zástupci teologické a právnické fakulty

smrt je stav, kdy mozek nefunguje a návrat funkce není možný
termín ireverzibilní koma – spojení s mozkovou smrtí

předpoklady

nepřítomnost hypotermie s teplotou tělesného jádra $< 32,2\text{ }^{\circ}\text{C}$

+ intoxikace + přípravky tlumící CNS aktivitu

neurologická kritéria

koma, absence jakéhokoli vnímání a reakce na podněty

absence pohybů a dýchání

areflexie

potvrzení

vymizení EEG aktivity (izoelektrický záznam min 10 min)

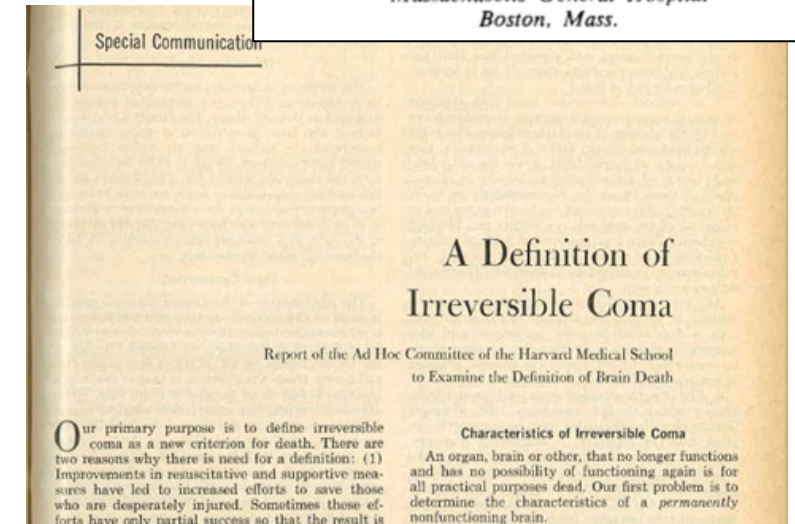
trvání

všechny testy, opakované po ≥ 24 hodinách = beze změny

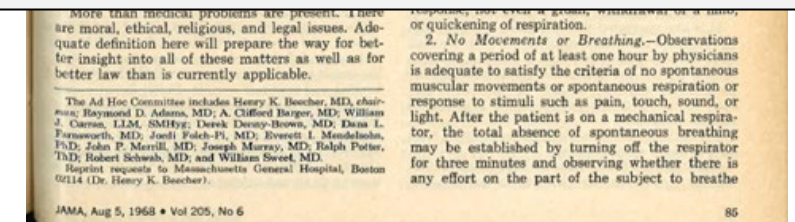
DEFINITIONS OF "LIFE" AND "DEATH"
FOR MEDICAL SCIENCE AND PRACTICE

Henry K. Beecher, M.D.

Massachusetts General Hospital
Boston, Mass.

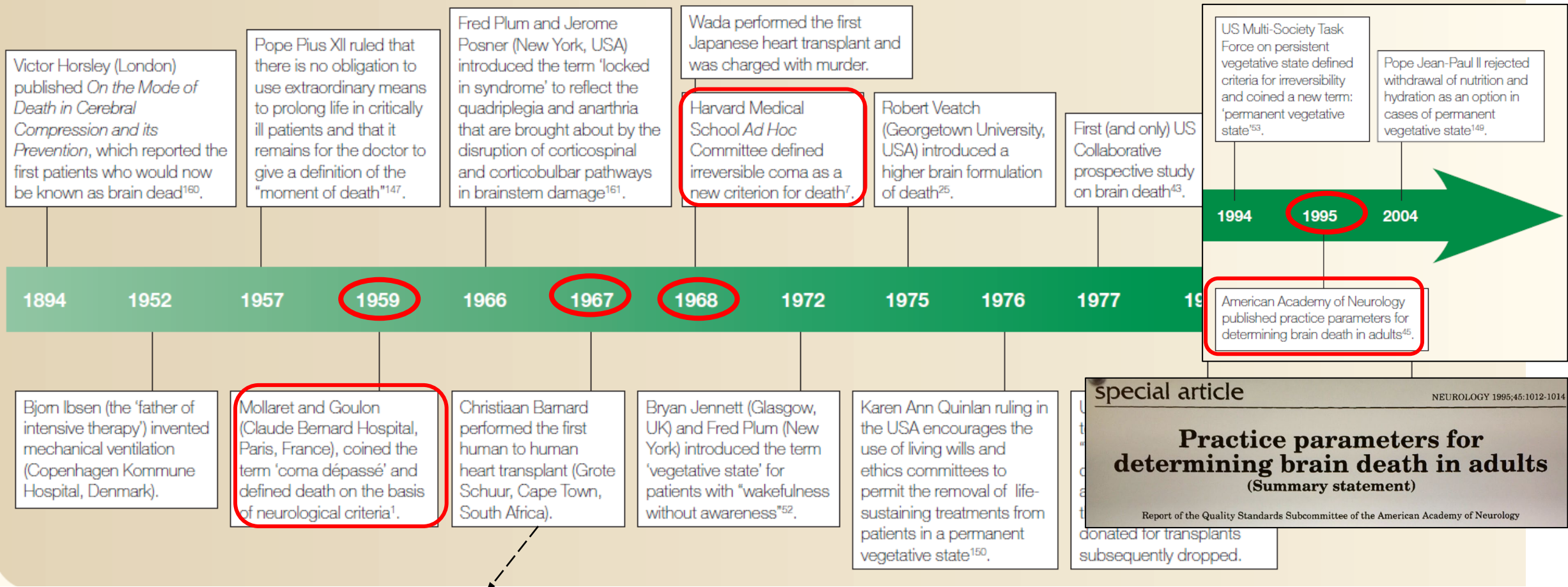


death = unresponsiveness and lack of reactivity
the absence of movement and breathing
the absence of brain-stem reflexes
and coma whose cause has been identified



koncept mozkové smrti 1959 „coma dépassé“ → harvardská kritéria smrti mozku 1968

Timeline | Medical, philosophical, ethical and legal milestones in death, dying and permanent unconsciousness



special article NEUROLOGY 1995;45:1012-1014

Practice parameters for determining brain death in adults

(Summary statement)

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology

U t
" d
a t
t
donated for transplants subsequently dropped.

"As soon as the donor had been certified dead (when the electrocardiogram had not shown activity for 5 minutes and there was absence of any spontaneous respiratory movements and absent reflexes) The donor chest was then opened rapidly."
Ch. Barnard, S Afr Med J 1967

Harvard Criteria (1968)	Minnesota Criteria (1971)	United Kingdom Criteria (1976)	President's Commission Criteria (1981)
<ul style="list-style-type: none"> • Unreceptivity and unresponsivity • No movements or breathing • No reflexes • Flat electroencephalogram • Exclusion of hypothermia (below 90°F or 32.2°C) and central nervous system depressants. <p><i>All the above tests shall be repeated at least 24 hours with no change.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • No spontaneous movement • No spontaneous respirations when tested for a period of 4 min at a time • Absence of brain stem reflexes • A status in which all the findings above remain unchanged for at least 12 h • Electroencephalogram is not mandatory • Spinal reflexes have no bearing on the diagnosis of brain death <p><i>Brain death can be pronounced only if the pathologic process for the above are deemed irreparable with presently artificial means.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Establish etiology • Exclude mimicking conditions • Absent motor response • Absent brainstem reflexes • Apnea with a P_{CO2} target of ≥50 mm Hg • Prolonged observation in anoxic-ischemic injury • Temperature should be ≥35°C 	<ul style="list-style-type: none"> • Unreceptive and unresponsive coma • Absent papillary, corneal, oculocephalic, oculo-vestibular, oropharyngeal reflexes • Apnea with P_{CO2} greater than 60 mm Hg • Absence of posturing or seizures • Irreversibility demonstrated by establishing cause and excluding reversible conditions (sedation, hypothermia, shock, and neuro muscular blockade) • Period of observation determined by clinical judgment • Use of cerebral flow tests when brainstem reflexes are not testable, sufficient cause cannot be established, or to shorten period of observation

míšní areflexie

+ spinální aktivita
- absence všech reflexů

absence reflexů kmene
+ apnea test

testy k potvrzení smrti

Mozková smrt je nezvratné vymizení všech mozkových funkcí včetně funkcí mozkového kmene bez ohledu na přetrvávající činnost kardiovaskulárního aparátu a jiných orgánů.

Neurosurg Clin N Am 2013;24:469-482, podle Wijdicks EF. Brain death 2011

Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria

The World Brain Death Project

David M. Greer, MD, MA; Sam D. Shemie, MD; Ariane Lewis, MD; Sylvia Torrance, BSc; Panayiotis Varelas, MD; Fernando D. Goldenberg, MD; James L. Bernat, MD; Michael Souter, MBChB; Mehmet Akif Topcuoglu, MD; Anne W. Alexandrov, PhD; Marie Baldisseri, MD, MPH; Thomas Bleck, MD; Giuseppe Citerio, MD; Rosanne Dawson, LLB; Arnold Hoppe, MD; Stephen Jacobe, MD, MHL; Alex Manara, MBBCh; Thomas A. Nakagawa, MD; Thaddeus Mason Pope, JD, PhD; William Silvester, MD; David Thomson, MD; Hussain Al Rahma, MD; Rafael Badenes, MD, PhD; Andrew J. Baker, MD; Vladimir Cerny, MD, PhD; Cherylee Chang, MD; Tiffany R. Chang, MD; Elena Gnedovskaya, MD, PhD; Moon-Ku Han, MD; Stephen Honeybul, MD; Edgar Jimenez, MD; Yasuhiro Kuroda, MD, PhD; Gang Liu, MD, PhD; Uzzwal Kumar Mallick, MD; Victoria Markevich, MD; Jorge Mejia-Mantilla, MD, MSc; Michael Piradov, MD, PhD; Sarah Quayyum, JD, LLM; Gentle Sunder Shrestha, MD; Ying-ying Su, MD, PhD; Shelly D. Timmons, MD; Jeanne Teitelbaum, MD; Walter Videtta, MD; Kapil Zirpe, MD; Gene Sung, MD, MPH

JAMA 2020

World Federation of Intensive and Critical Care
World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies
World Federation of Neurology
World Federation of Neurosurgery
World Federation of Critical Care Nurses

první mezinárodní konsenzuální dokument, který přezkoumává základní a komplexní klinické aspekty a sociální a právní aspekty stanovení smrti mozku/smrti podle neurologických kritérií u dospělých a dětí

doporučení minimálních klinických standardů pro stanovení mozkové smrti pokyny pro různé klinické okolnosti
→ vodítka při revizi nebo vypracování protokolů a postupů pro stanovení mozkové smrti / smrti podle neurologických kritérií a následně k více konzistentnímu přístupu v rámci jednotlivých zemí i mezi zeměmi

smrt mozku

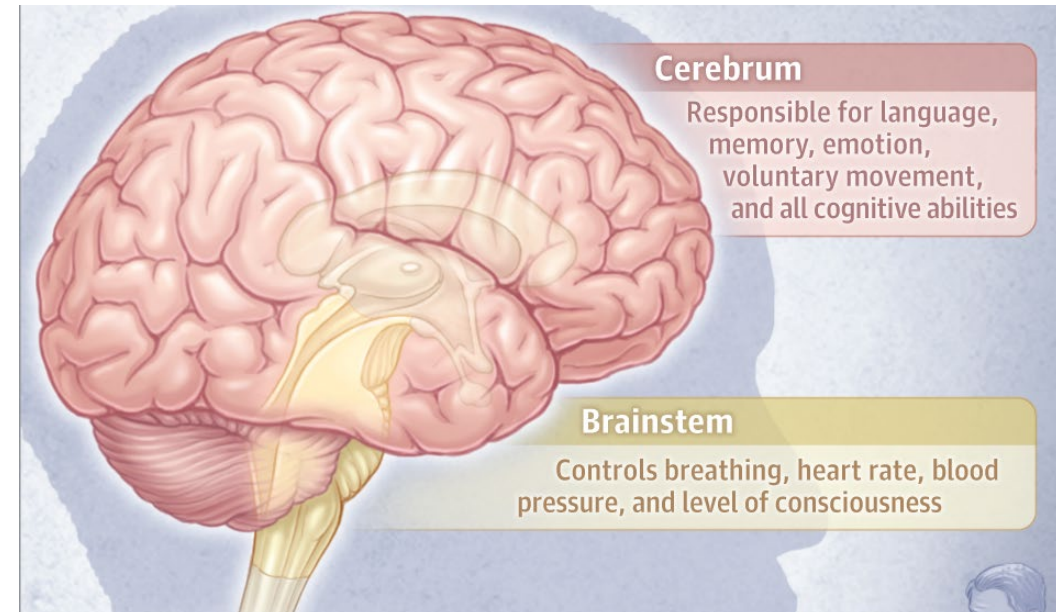
úplná a trvalá ztráta všech funkcí mozku včetně mozkového kmene
„smrt podle neurologických kritérií“ popisuje způsob stanovení smrti

příčina smrti mozku

přerušení proudění okysličené krve do mozku a/nebo následek devastujícího poranění mozku
(poranění hlavy, nitrolební krvácení, mozková příhoda, poranění mozku, srdeční zástava -IM)

diagnóza smrti mozku

persistentní kóma (bez fotoreakce, verbální, motorické reakce na bolestivý stimul)
nejsou výbavné reflexy mozkového kmene
není spontánní dechová aktivita



Algoritmus pro stanovení smrti podle neurologických kritérií

- ✓ **hluboké bezvědomí** (Glasgow Coma Scale 3) ~~reverzibilní příčiny~~
- ✓ přítomna **ireverzibilní strukturální léze mozku známé příčiny**
- ✓ **ireverzibilní ztráta funkce mozku včetně funkce mozkového kmene**
- ✓ **bez dechové aktivity**: apnoický test
- ✓ **bez výbavných reflexů mozkového kmene**: nelze vyvolat reflex s centrem v mozgovém kmene (areflexie nad C1)

CAVE: matoucí faktory

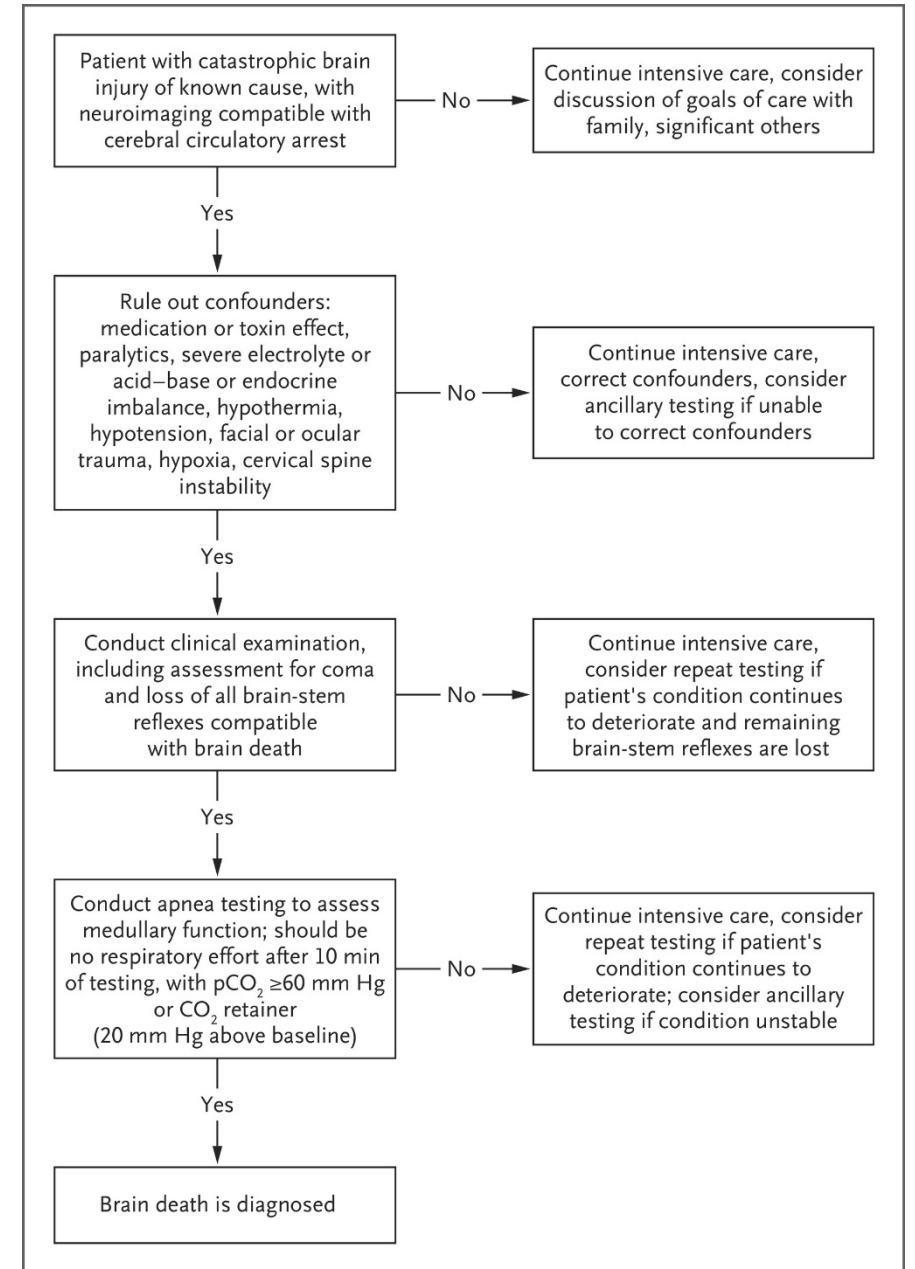
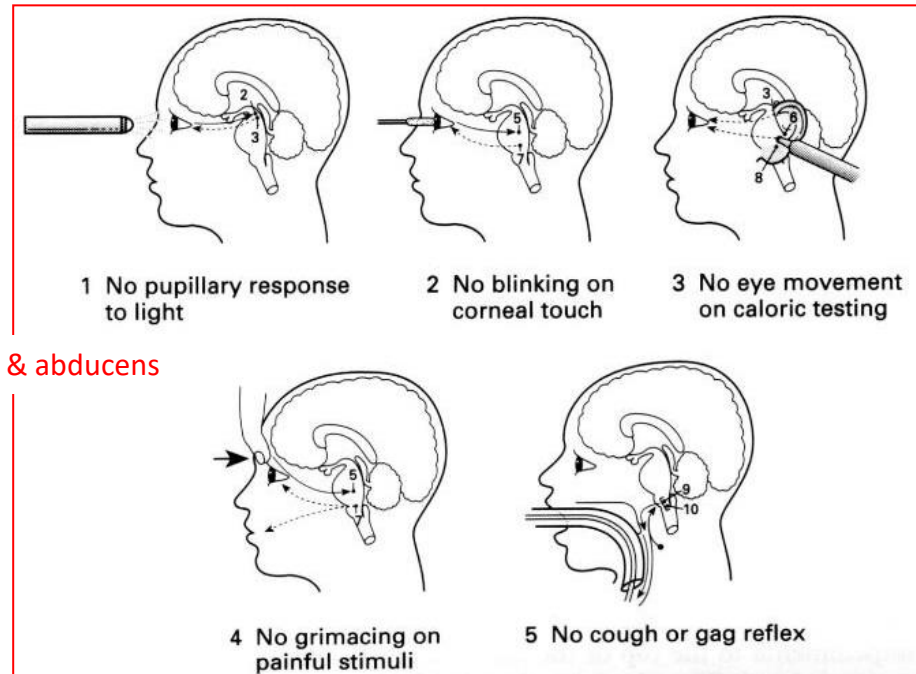
1. n. opticus - n. oculomotorius

2. n. trigeminus – n. facialis

3. n. vestibulocochlearis – n. oculomotorius & abducens

4. n. trigeminus – n. facialis

5. n. glossopharyngeus – n. vagus



	Awareness	Wakefulness	Brain stem/ respiratory function	Motor reflexes	EEG	Evoked potentials	PET/fMRI	Comment
Brain death	Absent	Absent	Absent	Absent	Electrocerebral silence	Absent	Absent cortical metabolism	Legally dead in most jurisdictions
Coma	Absent	Absent	Depressed, variable	Reflex or posturing	Polymorphic delta, burst-suppression	BAER variable; cortical ERPs often absent	Resting <50%	Prognosis variable
Vegetative state	Absent	Present, intact sleep-wake cycles	Intact	Reflex, non-purposeful	Delta, theta, or electrocerebral silence	BAER preserved; cortical ERPs variable	Resting <50%; primary areas can be stimulated	Prognosis variable
Minimally conscious state	Intact but poorly responsive	Intact	Intact	Variable with purposeful movements	Non-specific slowing	BAER preserved; cortical ERPs often preserved	Reduced; secondary areas can be stimulated	Prognosis variable
Locked-in syndrome	Intact but communication difficult	Intact	Intact breathing; often brain stem signs	Quadriplegia, pseudobulbar palsy	Usually normal	BAER variable; cortical ERPs normal	Normal or nearly normal	Not a disorder of consciousness

*Electrocerebral silence; BAER–brain stem auditory evoked responses; ERP–event-related potentials. Table lists typical findings not necessarily present in all patients.

Lancet 2006;367:1181

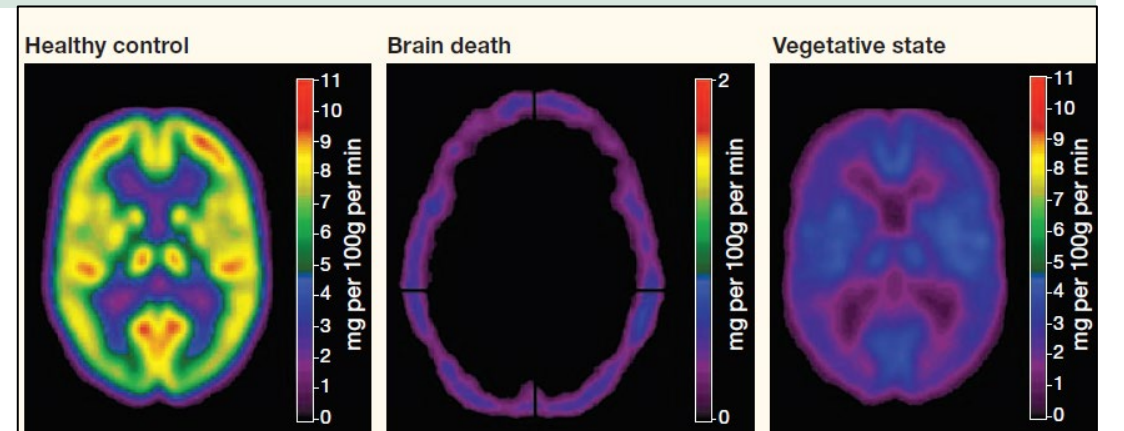
kóma – není smrt mozku

vegetativní stav – není smrt mozku

locked-in syndrom – není smrt mozku

fulminantní Guillain-Barre syndrom – není smrt mozku

masivní předávkování léky (anticholiergika, tricyklická antidepresiva., valproová kyselina, CNS depresanty)



PET: the colour scale shows the amount of glucose metabolized per 100 g of brain tissue per minute

Smrt mozku – kontroverze

variabilita mezi státy a institucemi
etické, právní, společenské a náboženské faktory

koncept smrti mozku?
smrt celého mozku/smrt mozkového kmene?
jak dokázat ireverzibilitu?
1 nebo 2 vyšetřující, opakování testů?
doplňkové testy?
porozumění u rodiny pacienta?
je smrt mozku konstrukt k usnadnění získání orgánů?
porozumění konceptu u zdravotnického personálu?



AJN 2020;120(3):32

JAMA 2020, Cur Treat Options Neurol 2020;22:12

Curr Treat Options Neurol (2020) 22: 12

Controversies in Brain Death Declaration: Legal and Ethical Implications in the ICU

Sarang Biel, MD
Julia Durrant, MD*

AMA Journal of Ethics[®]
December 2020, Volume 22, Number 12: E1027-1032

POLICY FORUM: PEER-REVIEWED ARTICLE
Inconsistency in Brain Death Determination Should Not Be Tolerated
Erin Barnes, MD and David Greer MD, MA

Journal of Religion and Health (2018) 57:1745–1763
<https://doi.org/10.1007/s10943-018-0654-7>

PHILOSOPHICAL EXPLORATION



Neuroscience and Brain Death Controversies: The Elephant in the Room

Joseph L. Verheijde¹ · Mohamed Y. Rady² · Michael Potts³

Controversy in the Determination of Death: Cultural Perspectives

Katherine Potter¹

¹ Division of Pediatric Critical Care, Department of Pediatrics, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky, United States

J Pediatr Intensive Care 2017;6:245–247.

Address for correspondence: Katherine Potter, MD, MEd, Division of Pediatric Critical Care, Department of Pediatrics, University of Louisville School of Medicine, 571 South Floyd Street, Suite 332, Louisville, KY 40202, United States (e-mail: kepott01@exchange.louisville.edu).

Brain death worldwide

Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria

Neurology 2002;58;20

Eelco F.M. Wijdicks, MD

Determination of death by neurologic criteria around the world

Neurology 2020;95(3):e299-e309.

Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, Kumpfbeck A, Liebman J, Shemie SD, Sung G, Torrance S, Greer D.

national BD/DNC protocols from contacts around the world between January 2018 and April 2019

We communicated with contacts in **136 countries** and found **that 83 (61% of countries with contacts identified, 42% of the world) had BD/DNC protocols**, 78 of which were unique. Protocols addressed the following prerequisites and provided differing instructions: drug clearance (64, 82%), temperature (61, 78%), laboratory values (56, 72%), observation period (37, 47%), and blood pressure (34, 44%). Protocols did not consistently identify the same components for the clinical examination of brain death; 70 (90%) included coma, 70 (90%) included the pupillary reflex, 68 (87%) included the corneal reflex, 67 (86%) included the oculovestibular reflex, 64 (82%) included the gag reflex, 62 (79%) included the cough reflex, 58 (74%) included the oculocephalic reflex, 37 (47%) included noxious stimulation to the face, and 22 (28%) included noxious stimulation to the limbs. Apnea testing was mentioned in 71 (91%) protocols; there was variability in the technique and target across protocols. Ancillary testing was included as a requirement for all determinations of BD/DNC in 22 (28%) protocols.

Conclusions: There is considerable variability in BD/DNC determination protocols around the world. Medical standards for death should be the same everywhere. We recommend that a worldwide consensus be reached on the minimum standards for BD/DNC.

Mylné předpoklady

zdravotníci přesně rozumí kritériím smrti mozku

smrt mozku = ztráta kortikálních funkcí

aplikace akceptovaných kritérií – nedodržení podmínek pro testování nezkreslí výsledek
pacient spontánně ventilující referován jako dárce, diagnostika smrti mozku po podání iv relaxancií

načasování testování smrti mozku nezáleží na příčině mozkového poranění

pacient se smrtí mozku se nehýbe, není přítomen třes, pocení

pacient zemřelý v nemocnici musí mít smrt potvrzenou instrumentární metodou (angiograficky)

Variability in reported physician practices for brain death determination

3 akademická medicínská centra

Sherrí A. Braksick, MD, Christopher P. Robinson, DO, Gary S. Gronseth, MD, Sara Hocker, MD,
Eelco F.M. Wijdicks, MD, PhD, and Alejandro A. Rabinstein, MD

Neurology® 2019;92:e888-e894. doi:10.1212/WNL.0000000000007009

Correspondence

Dr. Braksick
sbraksick@kumc.edu

Nature. 2019 Apr;568(7752):336-343. doi: 10.1038/s41586-019-1099-1. Epub 2019 Apr 17.

Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem.

Vrselja Z^{1,2}, Daniele SG^{1,2,3}, Silbereis J^{1,2}, Talpo F^{1,2,4}, Morozov YM^{1,2}, Sousa AMM^{1,2}, Tanaka BS^{5,6,7}, Skarica M^{1,2}, Pletikos M^{1,2,8}, Kaur N^{1,2}, Zhuang ZW⁹, Liu Z^{9,10}, Alkawadri R^{6,11}, Sinusas AJ^{9,10}, Latham SR¹², Waxman SG^{5,6,7}, Sestan N^{13,14,15,16,17,18,19}.

BrainEx study



Brain Circ. 2019 Apr-Jun;5(2):94-96. doi: 10.4103/bc.bc_10_19. Epub 2019 Jun 27.

Restoring cerebral circulation and function postmortem: A multidimensional analysis.

DeFranco J¹, Calabrese E², Giordano J³.

Vědcům se podařilo „oživit“ mozky mrtvých prasat a „udržet je při životě“ 10 hodin po smrti!

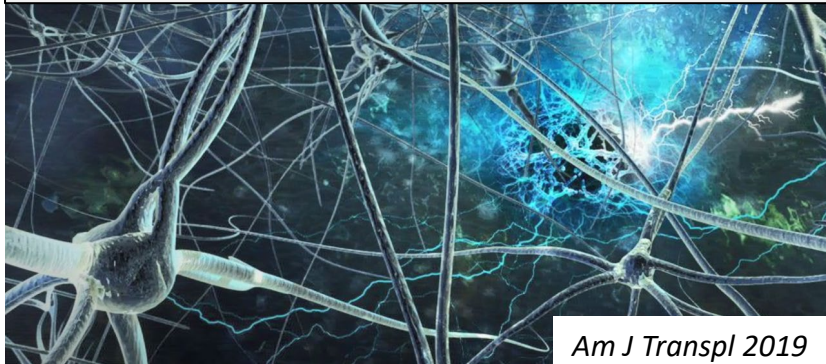
Pokud mrtvá prasata vlastně nejsou mrtvá, jsou opravdu mrtví zemřelí pacienti? Platí pravidlo mrtvého dárce?

? u mozků extrahovaných z mrtvých prasat byla přítomna „mozková smrt“, jejich oživení ekvivalentem zvratu mozkové smrti u člověka?

? strach z „mylného prohlášení za mrtvého“ odradí od darování orgánů

realita: průkaz určitých zbytkových buněčných funkcí, které přetrvávaly při zavedení perfuze ex vivo

neurální aktivita - koordinovaná síťová komunikace, nikoliv přežití jednotlivých buněk



Am J Transpl 2019

**CAVE: termíny (smrt mozku - hluboké bezvědomí - vegetativní stav)
protokol stanovení smrti mozku – jasně stanovený a dodržovaný
nové výsledky vývoje v oblasti neurobiologie
komunikace**

**koncept smrti mozku vznikl ve spojení s technologickým pokrokem a rozvojem intenzivní medicíny
aplikace v klinické praxi → rozvoj transplantací**

Americká akademie neurologie: Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults.

Došlo u pacienta, který splnil klinická kritéria smrti mozku k obnovení neurologických funkcí? **NE**

Neurology 2010;74:1911–1918

Once a patient is declared brain dead, the death is considered, by definition, physiologically irreversible.

“Every test or diagnostic criterion in medicine has a trade-off between sensitivity and specificity, but the diagnosis of death is unique in that it demands 100% specificity and 0% chance of false-positive error”
(Shewmon 2017)

