

PODACI O AUTORU: Damir Peličić¹, Marina Ratković¹, Danilo Radunović¹, Vladimir Prelević¹

¹Klinika za Urologiju i Nefrologiju, Klinički Centar Podgorica, Crna Gora

DIJAGNOSTIKA I ETIČKI ASPEKTI DIJAGNOZE MOŽDANE SMRTI

DIAGNOSTICS AND ETHICAL ASPECTS BRAIN DEATH DIAGNOSIS

SAŽETAK

Rezerva organa za transplantaciju trenutno najviše proizilazi od kadaveričnih donora sa utvrđenom moždanom smrću. Zbog ovih razloga, dijagnostika moždane smrti esencijalni je korak u obezbeđivanju organa raspoloživih za transplantaciju. Danas, sve medicinske škole ne prihvataju isti koncept moždane smrti. Posledično, kriterijumi za dijagnostifikovanje moždane smrti su različiti u zavisnosti od koncepta moždane smrti koji se koristi. Tri glavna koncepta su: koncept smrti celog mozga (eng. Whole Brain Death Concept), koncept smrti moždanog stabla (eng. Brainstem Death Concept) i smrt neokorteksa – neokortikalna smrt (eng. Higher Brain Death or Neocortical Death). U zavisnosti od toga koji se koncept moždane smrti primenjuje u svakodnevnoj praksi, dijagnostika moždane smrti postavlja se pomoću: neurološkog pregleda, atropinskog testa, apnea testa i uopštom različitih instrumentalnih, parakliničkih testova. Ne postoji jedan instrumentalni test koji dokazuje odsustvo svih neuroloških funkcija CNS-a. Ipak, postoje instrumentalni testovi koji imaju mogućnost dokazivanja fenomena blisko vezanih za moždanu smrt. Ovi testovi su komplementarni sa onima kojima se dokazuje odsustvo neurološke aktivnosti. Moždana smrt ima medicinske, etičke, ekonomske, pravne i druge implikacije. Nijedno polje medicinskih nauka i medicinske prakse, nije u početku izazvalo toliko etičkih dilema kao dobijanje organa od umrlih osoba, upravo zato jer se temelji na stanju moždane smrti, ali celokupna bioetička nauka definisala je kadaveričnu transplantaciju potpuno opravdanom radi brige za živote i zdravlje ljudi.

Ključne reči: moždana smrt, etički aspekti.

ABSTRACT

Reserve of organs for transplantation is currently mostly derived from cadaveric donors with established brain death. For these reasons, the diagnosis of the brain is an essential step in providing organs available for transplantation. Today, different medical schools don't accept the same concept of brain death. Consequently, the criteria for the diagnosis of brain death are different depending on the concept of which brain death is used. The three main concepts are: the concept of the death of the whole brain (Whole Brain Death Concept), the concept of brain stem death (Brainstem Death Concept) neocortical death (Higher Brain Death or neocortical Death). Depending on which concept of brain death is applied in everyday practice, diagnosis of brain's death in question is established by: neurological examination, atropine test, the apnea test and by various instrumental tests. There is no one instrumental test that proves the absence of all neurological functions of the central nervous system. However, there are instrumental tests which have the ability to prove the phenomenon that are closely related to brain death. These tests are complementary to those which prove the absence of neurological activity. Brain death has the medical, ethical, economic, legal, and other implications. No field of medical science and medical practice was initially sparked with many ethical dilemmas such as obtaining organs from deceased donors, mainly because it is based on the brain death diagnosis, but overall bioethical science has defined a cadaveric transplant completely justified in order to care for the lives and health of people.

Key words: brain death, ethical aspect.

MOŽDANA SMRT

Trenutno glavna poteškoća u razvoju transplantacionih programa jeste nedostatak organa raspoloživih za transplantaciju. Rezerva organa za transplantaciju trenutno najviše proizilazi od kadaveričnih donora sa utvrđenom moždanom smrću. Zbog ovih razloga, dijagnostika moždane smrti esencijalni je korak u obezbeđivanju organa raspoloživih za transplantaciju.

Smrt ljudskog bića, definisana biologistički, nije promtan, već evolutivan proces tokom kojeg dolazi do iscrpljivanja i gubljenja različitih funkcija organa, koji se završava kada telesne ćelije ireverzibilno izgube svoju funkciju (1).

Iako je prihvaćeno da je smrt proces, društvo zahteva od lekara ne samo biološku potvrdu smrti, već i utvrđivanje tačnog vremena smrti.

Razvoj tehnika reanimacije (asistirane respiracije, održavanje srčane akcije itd) promenio je prognozu velikog broja stanja koja su se završavala smrću. Trenutno, određene bolesti, ranije smatrane fatalnim (kardiogeni šok, teška respiratorna insuficijencija itd.), mogu biti kontrolisane metodama i tehnikama reanimacije (ekstrakorporalne cirkulatorne pumpe, membranski oksigenatori itd.), koje imaju mogućnost kompletne zamene kardiogenih i respiratornih funkcija pacijenta. Nakon rezolucije akutnog procesa, pacijent ne mora biti zavistan od mehaničke podrške vitalnih funkcija i može doći u stanje da se vrati u normalan život. Ovo je dovelo do promene koncepta organskog kolapsa koji je do sada upotrebljivan da se definiše granica između života i smrti po kome je prisustvo teškog i ozbiljnog cirkulatornog, respiratornog i neurološkog kolapsa neizbežno vodilo u smrt zbog nedostatka supstitucije ovih organskih funkcija (1,2).

Trenutno, kompletan i ireverzibilan nedostatak i kolaps funkcija centralnog nervnog sistema predstavlja autentičnu granicu između života i smrti ljudskog bića.

Glavni razlog afirmacije ovog koncepta jeste to što je neurološki kolaps direktno povezan sa prestankom kardijalnih i respiratornih funkcija, i posledično sa naglim početkom procesa smrti. Ipak, zahvaljujući pomenutim tehnikama reanimacije i podrške života, prestanak kardijalne funkcije može biti odložen satima ili danima. Stanje ireverzibilnog odsustva funkcija CNS-a, nemogućnost spontanog održavanja telesne homeostaze sa spontanom kardiocirkulatornim funkcijama (ponekad podržanih farmakološki) i asistiranom ventilacijom, definisano je kao moždana smrt i u mnogim državama sveta prihvaćeno je kao legalna smrt individue (2).

KONCEPTI MOŽDANE SMRTI

Danas, sve medicinske škole ne prihvataju isti koncept moždane smrti. Posledično, kriterijumi za dijagnostifikovanje moždane smrti su različiti u zavisnosti od koncepta moždane smrti koji se koristi. Tri glavna koncepta su:

1. Koncept smrti celog mozga (eng. Whole Brain Death Concept). Koncept smrti celog mozga podrazumeva ireverzibilni gubitak i prestanak neuroloških funkcija cerebralnih hemisfera i moždanog stabla. Ovo je najrašireniji koncept u upotrebi u svetu. Dijagnostički kriterijumi za smrt celog mozga uključuju: klinički neurološki pregled (za dokazivanje nedostatka aktivnosti moždanog stabla) plus najmanje jedan instrumentalni test za dokazivanje postojanja fenomena vezanih za moždanu smrt (elektroencefalogram, multimodalni evocirani potencijali, cerebralna angiografija, transkranijalna dopler sonografija, scintigrafija itd.).
2. Koncept smrti moždanog stabla (eng. Brainstem Death Concept). On je definisan ireverzibilnim gubitkom mogućnosti održavanja svesnosti (svesti) kombinovanim sa ireverzibilnim gubitkom mogućnosti spontanog disanja. Dijagnoza smrti moždanog stabla zasniva se na odsustvu aktivnosti moždanog stabla dokazanu kliničkim neurološkim pregledom. Instrumentalni testovi nisu neophodni za postavljanje dijagnoze.
3. Smrt neokorteksa – neokortikalna smrt (eng. Higher Brain Death or Neocortical Death). Ova formulacija je iskristalisana zadnjih godina. Neokortikalna smrt definisana je kao ireverzibilno odusustvo svesnosti (svesti) sa perzistiranjem funkcije aktivirajućeg retikularnog sistema. Dijagnoza se zasniva samo na kliničkom neurološkom pregledu kojim se demonstrira odsustvo svesnosti (svesti) (3).

Mozak pacijenta sa moždanom smrću je organ koji je izgubio sve svoje neurološke funkcije. Ipak, neke nespecifične neurološke funkcije (npr. neuroendokrine) mogu perzistirati u kratkom vremenskom periodu. Kod većine pacijenata, može takođe postojati, izvestan vremenski period, i određeni stepen cerebralne metaboličke aktivnosti (potrošnja kiseonika i glukoze itd), zahvaljujući postojanju glijalnih ćelija i aktivnosti bazalnog metabolizma nekih grupa neurona (3).

DIJAGNOSTIKA MOŽDANE SMRTI

Dijagnozu moždane smrti treba da postavljaju lekari koji leče pacijenta i koji imaju iskustva u neurološkoj dijagnostici. Ukoliko su za postavljanje dijagnoze potrebni instrumentalni testovi (elektroencefalogram, multimodalni evocirani potencijali, angiografija, transkranijalni dopler, itd.), najbolje je da ih izvode i interpretiraju specijalisti (neurofiziolozi, neuroradiolozi, neurolozi, intezivisti) (4).

Nezavisno od toga koji se koncept moždane smrti koristi, postoje izvesni preduslovi i pretpostavke za dijagnostiku moždane smrti:

1. Identifikacija uzroka oštećenja mozga (povreda glave, moždani tumori, anoksija itd). Dijagnoza moždane smrti ne može se postaviti pacijentima koji su u komi nepoznatog uzroka.
2. Takođe je neophodno isključiti izesna stanja koja mogu simulirati moždanu smrt prilikom kliničkog pregleda pacijenta (tabela 1) (4).

Tabela 1: Dijagnoza moždane smrti

Esencijalni preduslovi i neophodne pretpostavke

1. Esencijani preduslov: koma poznatog uzroka
2. Neophodne pretpostavke:
 - normalan srednji arterijski pritisak
 - nepostojanje teške hipotermije (telesna temperatura $> 35^{\circ}\text{C}$)
 - odsustvo efekta neurodepresornih lekova
 - odsustvo efekta neuromuskularnih blokatora
 - odsustvo efekta antiholinergičkih lekova

Neophodno je isključiti bilo koji fizički agens koji utiče na pacijenta, kao što je indukovana hipotermija (5).

Prethodna upotreba neurodepresornih lekova i neuromuskularnih blokatora. Neophodno je naglasiti da prethodna administracija benzodiazepina (npr. midazolama), barbiturata (npr. tiopental, fenobarbitona), antiholinergičkih lekova (npr. atropina), neuromuskularnih blokatora (npr. atrakurijuma, pankuronijuma) bi mogla uticati na rezultate fizičkog pregleda pacijenta za koga se smatra da je u moždanoj smrti.

U slučaju sumnje, za dijagnozu su potrebni instrumentalni testovi refraktorni na dejstvo lekova, primarno testovi koji demonstriraju cerebralni cirkulatorni arest (konvencionalna arteriografija, perfuzioni testovi sa radioizotopima, transkranijalna dopler sonografija) ili multimodalni evocirani potencijali (5).

Hemodinamski status mora biti normalan, naročito vrednost krvnog pritiska prije razmatranja postavljanja dijagnoze moždane smrti, jer ozbiljna arterijska hipotenzija generiše veliki pad cerebralne perfuzije, što takođe može simulirati moždanu smrt (5).

Da bi se dokazao gubitak funkcije moždanog stabla, najbolje dijagnostičko sredstvo je klinički pregled. Izvođenje kliničkog pregleda je obavezno za dokazivanje moždane smrti po konceptu smrti moždanog stabla i po konceptu smrti celog mozga.

Za demonstraciju odsustva funkcije moždanih hemisfera (za dijagnozu moždane smrti po konceptu smrti celog mozga), takođe je neophodno dokazivanje fenomena vezanih za moždanu smrt, kao što su, na primer, odsustvo bioelektrične aktivnosti u mozgu ili nedostatak cerebralne cirkulacije (tabela 2.). Dokazivanje takvih fenomena može biti veoma korisno za postavljanje dijagnoze i dokazivanje ireverzibilnosti procesa. Neophodno je naglasiti da postojanje takvih fenomena nije sinonim za moždanu smrt. Moguće je, recimo, naići na ravni elektroencefalogram kod pacijenta kod kog postoji

neurološka aktivnost moždanog stabla. Neurofiziološki testovi i testovi cerebralnog protoka krvi su testovi koji su najadekvatniji i najpouzdaniji u dijagnostici moždane smrti (5).

Tabela 2: Intrakranijalni fenomeni povezani sa moždanom smrću

1. cerebralni cirkulatorni arest
2. odsustvo bioelektrične aktivnosti u centralnom nervnom sistemu
3. pad cerebralne potrošnje kiseonika

Prije izvođenja dijagnostičkih testova koji mogu imati negativan efekat na mozak, preporučljivo je izvoditi testove koji nemaju takav efekat i prevenirati dalje oštećenje mozga, ukoliko moždana smrt nije potvrđena. Zbog toga, apnea test (koji izaziva intrakranijalnu hipertenziju) treba da bude poslednji klinički test koji će se izvoditi u dijagnostici moždane smrti (6).

Kod pacijenata kod kojih se sumnja na moždanu smrt, ali koji su na terapiji lekovima koji imaju depresorni efekat na CNS (barbiturati, sedativi, itd.), pre isključivanja, preporučljivo je izvođenje dijagnostičkih testova za moždanu smrt koji nisu afektirani upotrebom ovakvih lekova (multimodalni evocirani potencijali, arteriografija, transkranijalna dopler sonografija itd.) (6).

Sa neurološkog stanovišta, klinički pregled pacijenta sa moždanom smrću isti je kao i pregled pacijenta koji je umro zbog kardijalnog aresta. Jedina razlika vredna pomena je mogućnost nalaženja spinalnih refleksa kod pacijenata sa moždanom smrću.

Ipak, prikladno je sistematizovati neurološki pregled pacijenata. Protokol kliničkog pregleda treba da uključi sledeće aspekte (tabela 3.) (5):

Tabela 3. Protokol kliničkog pregleda za demonstriranje moždane smrti

- zenice u srednoj ili dilatiranoj poziciji
- odsustvo fotomotornih refleksa
- odsustvo okularnih pokreta
- odsustvo spontanog treptanja
- odsustvo kornealnog refleksa
- odsustvo facijalnih pokreta
- odsustvo spontanih mišićnih pokreta
- odsustvo okulovestibularnih refleksa
- odsustvo okulocefaličnih refleksa
- odsustvo nauzeja refleksa
- odsustvo refleksa kašlja
- odsustvo odgovora na atropin
- odsustvo spontanog disanja
- spinalni motorni refleksi mogu postojati.

Nakon neurološkog pregleda u dijagnostici moždane smrti primjenjuju se atropinski test i apnea test.

Kod pacijenata sa moždanom smrću nakon intravenske administracije 0,04 mg/kgTT atropina, porast srčane frekvence je za 10% ili manji u odnosu na bazalnu srčanu frekvenciju. Ovim testom se ispituje funkcija nukleusa nerva vagusa u moždanom stablu, koji je lociran u donjim partijama moždanog stabla. Treba ga izvoditi tek nakon kliničkog neurološkog pregleda i nakon ispitivanja fotomotornog refleksa. Atropin treba administrirati u nezavisnu vensku liniju, bez mešanja sa drugim lekovima koji bi mogli uticati na rezultate testa, naročito hronotropnim lekovima (dopamin, dobutamin itd.) (7).

Apnea test dokazuje odsustvo funkcije respiratornog centra u moždanom stablu. Pacijentu se daje 100% kiseonik 20 minuta, nakon čega se skida sa respiratora i obezbeđuje se protok kiseonika od 6 l/min preko endotrahealnog tubusa, pomoću tanke sonde. Čeka se dok parcijalni pritisak CO₂ ne dosegne vrednost od 60 mmHg (srednja vrijednost elevacije koncentracije CO₂ u krvi od 3 mmHg/min). Ne registruje se bilo kakav pokret respiratorne muskulature. Ovo bi trebao biti poslednji klinički test koji se izvodi u algoritmu utvrđivanja moždane smrti. Pokrete dijafragme izazvane srčanim udarima ne treba zameniti i proglašiti respiratornim pokretima (8).

Ukoliko se koristi koncept smrti moždanog stabla, kada su klinički preduslovi ispunjeni (kada nema farmakoloških niti fizičkih faktora koji utiču na klinički pregled), kada je mahanizam oštećenja mozga poznat i kada je klinički neurološki pregled izveden prema prethodno navedenom protokolu, dijagnoza smrti moždanog stabla se može sa sigurnošću postaviti (5).

Ukoliko se koristi koncept smrti celog mozga, pored prethodnog kliničkog neurološkog pregleda, donošenje dijagnoze moždane smrti zahteva dokazivanje makar jednog od fenomena vezanih za moždanu smrt (cerebralni cirkulatorni arrest ili odsustvo bioelektrične aktivnosti u CNS-u). Zbog toga je neophodno dokazati nedostatak cerebralne cirkulacije i/ili odsustvo električne aktivnosti u mozgu pomoću instrumentalnih testova (5).

Ne postoji jedan instrumentalni test koji dokazuje odsustvo svih neuroloških funkcija CNS-a. Ipak, postoje instrumentalni testovi koji imaju mogućnost dokazivanja fenomena blisko vezanih za moždanu smrt, kao što su cerebralni cirkulatorni arrest, odsustvo bioelektrične aktivnosti ili pad cerebralnog aerobnog metabolizma. Ovi testovi (tabela 4.) su komplementarni sa onima kojima se dokazuje odsustvo neurološke aktivnosti (9).

Tabela 4. Instrumentalni testovi u dijagnostici moždane smrti

-
- elektroencefalogram
 - multimodalni evocirani potencijali
 - transkranijalna dopler sonografija
 - cerebralna arteriografija
 - radionuklidna ispitivanja (angiogramografija)

Ovi testovi su korisni za demonstriranje odsustva aktivnosti mozga ukoliko koristimo koncept smrti celog mozga (ali ne i ukoliko koristimo koncept smrti moždanog stabla kod koga se dijagnostika zasniva samo na kliničkom pregledu pacijenta). Osim kliničkog pregleda, makar još jedan od ovih ranije pomenutih instrumentalnih testova mora biti korišćen za postavljanje dijagnoze moždane smrti pri upotrebi koncepta smrti celog mozga. Očigledno, nije uvek moguće niti neophodno koristiti sve ranije opisane metode za dijagnozu moždane smrti. Kao i kod bilo koje druge medicinske dijagnoze, metode treba selektovati na osnovu suda lekara kliničara koji postavljaju dijagnozu. Zbog njihove dostupnosti i široke upotrebe, danas je stav, da bi se proglasila dijagnoza moždane smrti, potrebno je odraditi kompletan neurološki pregled, elektroencefalogram i/ili bilo koji od instrumentalnih testova koji pokazuje cerebralni cirkulatorni arrest (transkranijalnu dopler sonografiju, arteriografiju, gamagrafiju, itd.) (9).

Kada su prvi put opisani kriterijumi za postavljanje dijagnoze moždane smrti (Harvardski kriterijumi), klinički i ostali komplementarni znaci moždane smrti morali su se održavati u vremenskom periodu od 24h da bi se proglasila dijagnoza moždane smrti. Danas, možemo reći, da se posle isključivanja uticaja agenasa koji imaju dejstvo na CNS i koji mogu uticati na donošenje dijagnoze moždane smrti, kod pacijenta koji je u komi, čije je poreklo poznato i utvrđeno, koji pri kliničkom pregledu pokazuje znake kompatibilne sa moždanom smrću, uz ravan elektroencefalogram i/ili dokazano odsustvo cerebralnog protoka, može doneti dijagnoza moždane smrti, ukoliko se koristi koncept smrti celog mozga (5,6).

ETIČKI APSEKTI DIJAGNOZE MOŽDANE SMRTI

Prije 1950. god. smrt je bila označavana samo kao prekid plućne i srčane funkcije. Većini ljudi to je značilo prestanak disanja i kucanja srca. Naučne spoznaje od ranih 50-ih godina do danas donele su mogućnosti sigurne dijagnostike moždane smrti.

Razvoj biomedicinskih nauka i unapređenje medicinske tehnologije omogućili su održavanje krvne cirkulacije i funkcije pojedinih organa bez obzira što je ireverzibilno oštećena moždana funkcija. To je otvorilo put dobijanju organa od umrlih osoba. Nisu, dakle, transplantacioni hirurzi otkrili moždanu smrt kako bi dobili organe za presađivanje, nego su to omogućili napreci u naučnom razvoju. Nijedno polje medicinskih nauka i medicinske prakse, nije u početku izazvalo toliko etičkih dilema kao

dobijanje organa od umrlih osoba, upravo zato jer se temelji na stanju moždane smrti, ali celokupna bioetička nauka definisala je kadaveričnu transplantaciju potpuno opravdanom radi brige za živote i zdravlje ljudi.

Moždana smrt nije najteža, ali je sigurno najvažnija dijagnoza u medicini. Moždana smrt ima medicinske, etičke, ekonomske, pravne, i druge implikacije (10). Lekar koji učestvuje u postupku presađivanja organa ne može učestvovati u donošenju odluka o moždanoj smrti pacijenta zbog mogućnosti sukoba interesa. Utvrđivanje trenutka smrti potencijalnog donora organa treba poveriti medicinskoj nauci, jer to samo po sebi nije primarno filozofsko ili teološko pitanje.

Uređenje polja transplantacije organa od umrlih osoba je plod zajedničkih napora biomedicinskih nauka i etike pa je uspešnost prikupljanja organa od umrlih osoba radi presađivanja merilo civilizacijskog nivoa društva u svakoj zemlji (Helsinška deklaracija 1986) (11).

LITERATURA – REFERENCE

1. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death“. JAMA : the Journal of the American Medical Association JAMA 1968; 205 (6): 337–40.
2. Wijidicks EFM. Brain detach worldwide. Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 2002; 58: 20-5.
3. Wijidicks EFM. Determining brain death in adults. Neurology, 1995; 45: 1003-11.
4. Dominques Roldan JM. Diagnosis of whole Brain Death. Organs and tissues. 1999; 2: 103-9.
5. Wijidicks EFM. The diagnosis of brain death. New Engl J Med. 2001; 344: 1215 -21.
6. Dominques Roldan JM. Clinial factors influencing the increment of blood carbon dioxide during the apnea test for the diagnosis of Brain Death. Transplant Proc. 1999; 31: 2599-600.
7. Vagharda H. Atropine resistance in Brain Death organ donors. Anesthesiology. 1986; 65: 711-2.
8. Ropper AH, Kennedy SK, Russel L. Apnea testing in diagnosis of Brain Death. Clinical and physiological observations. J Neurosurg. 1981; 55: 942-7.
9. Bermudez BR, Murillo CF, Dominques JM. Imaging of the brain. New Engl J Med. 1998; 339: 408.
10. J.B. Transplantacija organa produžava život. White- specijalizovani časopis za lekare, stomatologe i farmaceute 2009;3 1:8-11
11. Frati P. Organ Transplantation From Living Donors, Between Bioethics and the Law, Transplantation Proceedings, 2005; 37: 2433-35.