

# КЛИНИЧНИ ФАКТОРИ И ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ, ИЗПОЛЗВАНИ В СЪВРЕМЕННАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА МОЗЪЧНА СМЪРТ

Боряна Георгиева, Боряна Найденова

*Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“, Факултет по медицина,  
Медицински университет – Варна*

## CLINICAL FACTORS AND ANCILLARY TESTS USED IN MODERN CLINICAL PRACTICE FOR DIAGNOSING BRAIN DEATH

Boryana Georgieva, Boryana Naydenova

*Department of Anaesthesiology, Emergency, and Intensive Medicine, Faculty of Medicine,  
Medical University of Varna*

### РЕЗЮМЕ

Мозъчната смърт е актуален проблем, създаващ редица противоречия в съвременното общество. Дефинирането ѝ като медицинско понятие и критериите за диагностицирането ѝ са претърпели множество промени през годините. Въпреки това процесът по доказването ѝ винаги е следвал поредица от определени стъпки. Важно условие преди извършването на клиничния преглед на пациента и използването на определени инструментални изследвания, е познаването на етиологията и патогенезата на процеса, както и изключването на определени фактори, които биха могли да окажат влияние върху поставянето на клиничната диагноза.

**Ключови думи:** мозъчна смърт, диагностика на мозъчна смърт, определяне на мозъчна смърт

### ABSTRACT

Nowadays, brain death is an issue causing a number of controversies in modern society. Its medical definition and the criteria for its diagnosis have undergone many changes over the years. However, the process of proving it has always followed a series of definite steps. An important condition before performing the clinical examination of the patient and the use of certain instrumental studies is knowledge of the etiology and pathogenesis of the process, as well as the exclusion of certain factors that could influence the clinical diagnosis.

**Keywords:** brain death, diagnosis of brain death, determination of brain death

## ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчната смърт е тема, преминаваща, обединяваща и преливаща в различни медицински и немедицински специалности. Своята актуалност тя придобива с развитието на трансплантационната медицина (13). Опитите за дефинирането ѝ датират от 1963 г., като критериите за диагностицирането ѝ са се развили. Въпреки публикуването на практически параметри и насоки, базирани на доказателства, мозъчната смърт все още предизвиква безпокойство и противоречия в обществото (11). Във връзка с този актуален проблем настоящото проучване има за цел да предостави обобщена информация относно изискванията за диагностициране на мозъчна смърт.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Извърши се литературен преглед в база данни на специализираните научни търсачки Google Scholar, PubMed и Science Direct с ключови думи мозъчна смърт, brain death, diagnosis of brain death и determination of brain death, от който е изготвен обзор, описващ клиничните фактори и инструменталните изследвания, използвани в съвременната клинична практика за поставянето на диагноза мозъчна смърт.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Мозъчната смърт е състояние на пълно и необратимо отпадане на всички функции на главния мозък, включително и на мозъчния ствол, при съхранено кръвообращение в останалата част на тялото. Това е било описано за първи път от френски невролози през 1958 г. Пациентите в „надмината“ кома (coma dépassé) не реагирали на външни стимули и не били способни да поддържат самостоятелно хомеостазата в организма си. До късните години на XX в. смъртта била описвана като състояние на липсваща сърдечна и белодробна функция, което лесно било установимо. С развитието на модерните технологии обаче тези функции вече лесно можели да се поддържат при липсата на функциониращ мозък, дори в случаите на безнадеждно възстановяване на пациентите (2). Сред причините за настъпването на мозъчна смърт могат да бъдат черепно-мозъчни травми, cerebro-vasкулярни инциденти, аноксия, инфекциозни или неопластични процеси. Процентът на пациентите с тежка първична или вторична увреда на мозъка, развиващи мозъчна смърт, варира между 50% и 65%. Те представляват основен потенциален източник на органи от

трупни донори (14). Ранното разпознаване и доказване на мозъчна смърт е от ключово значение за успеха при реализиране на донорския процес.

При поставянето на диагноза мозъчна смърт е необходимо да се следват точно определени стъпки, започвайки с два задължителни критерия - установяване на етиологията и патогенезата на състоянието и изключването на определени фактори, които биха могли да окажат влияние при поставяне на клиничната диагноза. Необратимата загуба на мозъчна функция, дължаща се на мозъчна лезия, е ключов момент от диагностицирането на мозъчна смърт. Наличието на кома с неясен произход преустановява процеса на диагностика до установяване на етиологията и патогенезата ѝ (5). Някои неврологични състояния, напр. „locked-in“ синдром, причинен от инфаркт на вендралната част на понса (обикновено в резултат от остра оклузия на базилярната артерия) (11), хипоксична енцефалопатия, вегетативни състояния, могат да симулират мозъчна смърт (5,11). В такива ситуации всеки признак на съзнание или спонтанно движение, всяка стволова активност или наличие на спонтанно дишане са ключов индикатор за изключване на мозъчна смърт. Потенциално тежка диагностична грешка би било неразпознаването на редки случаи на Guillen-Barre синдром, обхващащ всички периферни и черепно-мозъчни нерви (ЧМН), ендокринни кризи, змийско ухапване или предозирание с баклофен, които биха могли да имитират мозъчна смърт. Преди извършването на клиничния преглед е необходимо изключването на редица тежки физиологични нарушения, сред които:

- Вътрешната температура трябва да бъде над 35 °C: стволите рефлексии липсват при температура под 28°C, зеничният отговор липсва при температура между 28°C и 32°C;
- Необходима е хемодинамична стабилност, адекватна оксигенация и еуволемия (САН>65mmHg);
- Изключване на метаболитни нарушения (тежки електролитни, алкално-киселинни или ендокринни нарушения);
- Изключване наличието на ефект от лекарства, потискащи централната нервна система (ЦНС) и невромускулни блокери (барбитурати, бензодиазепини, трициклични антидепресанти, др.). При неизвестни или предполагаеми лекарства е редно да се удължи периодът на наблюдение на 48 часа, за да се определени дали има промяна

на в стволите рефлекс. При липса на такава се извършва потвърждаващият тест. Ако не може да се определи количеството на известен медикамент, трябва да се изчака минимум 4 пъти повече от полуживота му (5).

Пациент в състояние на кома трябва да бъде минимум 6 часа под интензивни грижи и наблюдение. При хипоксично-исхемична енцефалопатия е необходимо да минат 24 часа след сърдечния арест или повторно затопляне при терапевтична хипотермия преди започване на протокола за диагностициране на мозъчна смърт (6,10,12).

След изключване на гореспоменатите условия, при наличие на дълбока, ареактивна, кома и липса на спонтанна дихателна активност, се преминава към клиничен преглед (5,14). За неговото извършване са необходими стабилни физиологични условия (хемодинамични, метаболитни, респираторни, нехипотермични). Тестовите, водещи до нервна увреда (напр. апнея тест, водещ до повишаване на вътречерепното налягане в резултат от повишаване на парциалното налягане на въглеродния диоксид), се провеждат последни. Те не се извършват при наличие на някой от стволите рефлекс.

Препоръчва се вентилиране на пациента с  $\text{FiO}_2$  1 с цел постигане на нормакапнея 15–30 минути преди началото на клиничния преглед (5). Желателно е главата да бъде повдигната на 30° - основна позиция при пациенти с мозъчно увреждане при липса на диагностицирана мозъчна смърт. Ако диагнозата бъде поставена, то главата се привежда до хоризонтално положение на останалата част от торса (14). Първо е необходимо потвърждаването на дълбока кома, като се използва Glasgow Coma Score (3 точки) (5). Липсва коров и стволотворен отговор на съответните стимули. За да бъде стартиран процесът по диагностициране на мозъчна смърт, е задължително такъв точков сбор, но не при всяка кома с такава точкова оценка се касае за мозъчна смърт. При оценка на моторния отговор е важно да се разграничават движения, свързани с налична функция на главния мозък, от спинално интегрираните моторни реакции (Lazarus signs) (13). Продължава се с проверка на стволите рефлекс:

Зеничен рефлекс (аферентен II ЧМН, еферентен III ЧМН): при мозъчна смърт зениците са фиксирани, с диаметър 4–6 мм, възможно е анизокория (понякога до 9 мм) (5). Ако мозъчната смърт е с давност над 24–48 часа, може да се регистрира стесняване на зениците в сравнение с първия преглед, дължаща се на обезводня-

ване на очната ябълка и релативно стесняване на зениците (14). Същият ефект може да се получи в резултат от приложение на атропин, системни антихолинергици, нервно-мускулни блокери, седативи, при ботулизъм, свръхдоза LSD. Приложението на допамин в дози  $>30\mu\text{g/kg/min}$  също може да има този ефект (13).

Корнеален рефлекс (аферентен V ЧМН, еферентен VI ЧМН): липсва при мозъчна смърт. При дразнене на роговицата с парче хартия, памучен тампон или пръски вода не се наблюдава мигане, сълзене или зачервяване (5,11). Докосват се само краищата ѝ, защото средната зона е свързана с централното зрение (5). Рефлексът може да липсва при корнеален едем или изсъхване на роговицата. Трябва да се изключи наличието на контактни лещи (13).

Окуловестибуларен и окулоцефален рефлекс (аферентен VIII ЧМН, еферентен III и VI ЧМН): За изследването на окуловестибуларния рефлекс се отварят двете очи, инстилират се бавно 50 мл леден серум във външния слухов ход и се изчаква поне 1 минута (5). При запазен рефлекс очните булбуси се движат хоризонтално, обикновено към стимулирана страна. Липсата на реакция се интерпретира като липса на стволотворен център, интегриращ рефлексната дъга. Този рефлекс е първият, изчезващ при мозъчна смърт, но това може да се дължи и на дълбока кома, интоксикация с барбитурати, наранена тъпанчева мембрана, наличие на кръв във външен слухов проход (13). Стимулация на срещуположния слухов канал се извършва след поне 5 минути (5). Алтернативно може да се тества окулоцефалният рефлекс, за което е необходимо повдигане на двата клепача и рязко завъртане на главата от едната на другата страна. Нормално булбусите следват контралатерално движенията на главата, а при мозъчна смърт - не се отклоняват от оста си (феномен „очи на кукла“, Doll's eyes). Преди тестването му задължително се изключва травма на шийния отдел на гръбначния стълб (5,13).

Фарингеален и кашличен рефлекс (аферентен IX ЧМН, еферентен X ЧМН): при мозъчна смърт липсва отговор (гадене) при стимулация на задна фарингеална стена с шпатула. Няма кашлица при трахеобронхиална секция (стимул на картината с ендотрахеален катетър) (5,14).

Лицеви движения при болкови стимули: при мозъчна смърт липсва отговор при болезнен стимул в областта на тригеминалната (лицева) зона (темпоромандибуларната става, супраорбиталната бразда). Не се наблюдава лицева реакция или гримаса при болезнени стимули по соматич-

ни области на тялото (шия, гръден кош, крайници или корем) (5).

Атропинов тест (еферентен X ЧМН): тестът се провежда чрез интравенозно приложение на 0.04 мг/кг атропин, в резултат от което нормално се наблюдава покачване на сърдечната честота с 10% от изходната поради стимулиране на ядрата на блуждаещия нерв, намиращи се в ствола. При пациенти с мозъчна смърт това покачване на сърдечната честота не се наблюдава (5). Важно е да се използва венозна линия, чиста от катехоламини, за да се избегнат фалшиви резултати (14). Атропиновият тест оценява същата дълбока зона в ствола, която се оценява и при апнея теста. В повечето страни той не е част от националните препоръки (5).

Апнея тест: цели да демонстрира липса на респираторна функция на ствола, носи висок риск от хипотензия, хипоксия и сърдечни аритмии (5). За провеждането му са необходими нормотензия, нормотермия, еуволемия, еукапния, липса на хипоксия и липса на предходни данни за въглеродородна задръжка (3,11). Преди започване на теста пациентът се преоксигенира с  $\text{FiO}_2$  1 за поне 5 минути (5)/10 минути (3,11), след което се изследва киселинно-алкален профил (КАП). Вентилаторът се изключва, поставя се катетър за дифузионна оксигенация с 6–8 л/минута кислород пред ендотрахеалната тръба (5). Непрекъснато се проследява оксигенацията на артериалната кръв, най-добре чрез пулсоксиметрия. Периодично се проследява парциалното налягане на въглеродния диоксид ( $\text{PaCO}_2$ ), като целта е достигането на стойностите му над 50 mmHg (при анамнеза за ХОББ - над 20 mmHg) (5,13). Имайки предвид нормокарбията в началото на теста, неговата продължителност се очаква да бъде около 10–15 минути (3,13). В нормални условия  $\text{PaCO}_2$  се увеличава с около 3 mmHg/минута. Действително в практиката тази скорост на нарастване варира в широки граници, от 0.5 до 10.5 mmHg/минута, като това не се случва нито линейно, нито предсказуемо. При нормотермия и липса на белодробно заболяване дори 5 минути апноична оксигенация може да бъдат достатъчни за покачване на  $\text{PaCO}_2$  от 40 на 60 mmHg (3). При мозъчна смърт метаболизмът е забавен (продукцията е по-ниска) и повишаването на  $\text{PaCO}_2$  е със скорост 2.0–2.5 mmHg/минута. Поради липса на дихателни екскурзии  $\text{CO}_2$  не се елиминира,  $\text{PaCO}_2$  се повишава и би трябвало да предизвика дихателно усилие при наличие на валидни структури в продълговатия мозък (13).

След поставянето на диагноза мозъчна смърт чрез описания по-горе клиничен преглед може да се използват инструментални изследвания за потвърждаване ѝ. Освен това те се използват за доказване на необратимостта на мозъчната смърт, особено когато са налице необичайни констелации, които поставят под въпрос изследването на характерните клинични симптоми поради объркващи фактори. По този начин те намаляват продължителността на изследването, особено при нестабилни пациенти. Важно е да се отбележи, че допълнителните тестове могат да забавят диагностиката и да нарушат донорския процес поради фалшиво (9) отрицателни или фалшиво положителни резултати при липса на експертен опит в интерпретацията им (9).

Класическата четирисъдова ангиограма отдавна е златен стандарт за оценка на мозъчния кръвоток при пациенти с мозъчна смърт, тъй като не се повлиява от хипотермия и ЦНС-депресанти (5). Липсата на мозъчно кръвообращение поставя и потвърждава диагнозата мозъчна смърт (13). Ангиографията създава неудобства, свързани с преместване на пациента извън интензивната клиника, използване на нефротоксични контрастни вещества и артериална пункция. Успешно приложение и същия принцип има и дигиталната субтракционна ангиография (5). След развитието на липофилните радиовещества, ангио-сцинтиграфията се явява интересна възможност за диагностициране на мозъчна смърт. При нея се използва  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -маркиран хексаметил-пропиленаминоксим ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО), като изследването преминава през две фази. При първата се оценява мозъчният кръвоток, а при латерална дясна и латерална лява проекция, за да се оцени паренхимното натрупване. Липсата на изотоп в мозъчния паренхим („феномен на кухия череп“) потвърждава диагнозата. Този вид ангио-сцинтиграфия се провежда лесно. Тя е високочувствителна, специфична и не налага намеса в клиничното състояние на пациента или прилагане на лекарства, потискащи ЦНС (5).

Друг начин за оценка на мозъчния кръвоток е транскраниалният доплер, като липсата на такъв поставя диагноза мозъчна смърт (13). Техниката се базира на ултразвуково измерване на скоростта на кръвта в артериите на черепната основа (5). Нейната роля в рутинното наблюдение на пациенти с неврохирургични проблеми нараства. Транскраниалният доплер е неинвазивен, преносим и не излъчва йонизиращо лъчение, което дава възможност да бъде използван за първона-

чална хемодинамична оценка на мозъчната перфузия до леглото на болния (1). Предимство е, че не се повлиява от ЦНС-депресанти и не изисква въвеждането на контрастни материи. Въпреки високата му прогностична стойност той не е признат за легален тест от всички страни. Ясно е, че при ниско кръвно налягане (средно артериално налягане  $СрАН < 60 \text{ mmHg}$ ) вероятността за получаване на сигнали като ревербериращ поток или систолни пикове намалява (5).

Използването на компютърна томографска ангиография (КТ-ангиография) за доказване на липсващо мозъчно кръвообращение е описано през 1998 г. (5). Техниката включва бързо интравенозно инжектиране на йоден контраст, последвано от обемно сканиране на мозъка (8). При мозъчно сканиране в състояние на мозъчна смърт денситометрията не регистрира проникване на контраст в мозъчната тъкан - няма мозъчен кръвоток (13). КТ-ангиографията трябва да се провежда най-малко 6 часа след установяването на мозъчна арефлексия, за да се избегне визуализирането на мозъчна перфузия. Изследването е широко достъпно, по-малко инвазивно и по-лесно за изпълнение в сравнение с дигиталната субтракционна ангиография. То зависи по-малко от оператора в сравнение с транскраниалния доплер. Фалшиво отрицателни резултати (при вече клинично потвърдена мозъчна смърт) могат да се получат след декомпресивни краниотомии, фрактури на черепа, вентрикуларни шънтове и деца с еластични черепни кутии. В такива ситуации е необходимо да се използват други тестове за потвърждаването ѝ (5). Като алтернатива на КТ-ангиографията може да се използва магнитнорезонансната ангиография (МРА) (5). МРА обаче има някои недостатъци - отнема повече време, не е толкова широко достъпно изследване, извършването ѝ е затруднено при критично болни пациенти и пациенти на механична вентилация (4). Освен това за провеждането ѝ е необходима скъпоструваща апаратура (вентилатори, перфузори), съвместима с магнитнорезонансната, което ограничава прилагането ѝ с цел диагностициране на мозъчна смърт (5). Освен описаните до момента тестове, регистриращи състоянието на мозъчния кръвоток, като част от диагностичния процес на мозъчна смърт трябва да бъдат споменати и електрофизиологичните тестове - електроенцефалография (ЕЕГ) и мултимодалните евокирани потенциали. ЕЕГ е тясно свързана с мозъчната смърт още след пионерските описания на смъртта на нервната система и *soma dépassé*. Тя се използва широко като спомагате-

лен тест за диагностициране на мозъчна смърт въпреки чувствителността си към хипотермия, медикаменти и екстремна хипотония (7). Чрез нея се регистрира липсата на активност от страна на церебралния кортекс. Стандартните ЕЕГ измервания обхващат електрическата активност само на кората, но не и на мозъчния ствол. За провеждане на изследването е необходимо на скалпа да се поставят минимум 8 електрода във фронтална, темпорална и тилна област, като разстоянието между всеки от тях трябва да бъде минимум 10 см. Записът продължава минимум 30 минути, като в случай на съмнения е необходимо да се повтори след 6 часа (5). Липсата на мозъчна биоелектрична активност, демонстрираща се с права линия на записа, потвърждава диагнозата мозъчна смърт (13). Предимствата на ЕЕГ включват изпълнение до леглото на пациента, липса на контрастно вещество и широка достъпност (5).

При тестването на мултимодалните евокирани потенциали се регистрира реакция към светлинни, звукови и електрически стимули, като се изследват зрителните, слуховите и соматосензорните пътища на различни нива. По този начин се събира информация за тяхната цялост и функционалното им разширяване в периферната нервна система. При мозъчна смърт евокираните потенциали се характеризират с изчезване на всички вълни, свързани с черепно-мозъчните нерви, но запазване на тези, произхождащи от екстракраниалните. Изследването се извършва до леглото на болния и не се повлиява от медикаменти и хипотермия (5).

Въпреки всички описани до момента тестове за потвърждаване на диагнозата мозъчна смърт златен стандарт в диагностиката остава контрастното мозъчно изследване на четирите мозъчни съда, доставящи кръвоснабдяване до мозъка, като резултатите се отчитат от опитен рентгенолог (14).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поставянето на диагноза мозъчна смърт е ключов момент за доброто управление на пациентите. От написаното по-горе следва, че мозъчната смърт е сложно състояние, чието диагностициране налага познаването на етиологията и патогенезата на състоянието, както и изключването на определени фактори, които биха могли да доведат до състоянието. Едва след това се подхожда към клиничен преглед и използването на съответните инструментални тестове с цел потвърждаване на резултатите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound*. 2018;21(1):1-16. doi:10.1007/s40477-018-0282-9
2. Brain Death - body, life, cause, time. Accessed February 16, 2023. <http://www.deathreference.com/Bl-Ce/Brain-Death.html>
3. Busl KM, Lewis A, Varelas PN. Apnea Testing for the Determination of Brain Death: A Systematic Scoping Review. *Neurocrit Care*. 2021;34(2):608-620. doi:10.1007/s12028-020-01015-0
4. Corrêa DG, de Souza SR, Nunes PGC, Coutinho Jr. AC, da Cruz Jr. LCH. The role of neuroimaging in the determination of brain death. *Radiol Bras*. 2022;55(6):365-372. doi:10.1590/0100-3984.2022.0016
5. Guide to the quality and safety of organs for transplantation, 7th edition.
6. Koenig MA, Kaplan PW. Brain death. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:89-102. doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00042-4
7. Machado C. Diagnosis of brain death. *Neurol Int*. 2010;2(1):e2. doi:10.4081/ni.2010.e2
8. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Walecka A, Sołek-Pastuszka J, Rowiński O, Walecki J. CT Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Pol J Radiol*. 2014;79:417-421. doi:10.12659/PJR.891114
9. Schwarz G, Errath M, Argüelles Delgado P, et al. Computed Tomography Angiography (CTA) in Selected Scenarios with Risk of Possible False-Positive or False-Negative Conclusions in Diagnosing Brain Death. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1551. doi:10.3390/life12101551
10. Westphal GA, Garcia VD, Souza RL de, et al. Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):220-255. doi:10.5935/0103-507X.20160049
11. Yoshikawa MH, Rabelo NN, Welling LC, Telles JPM, Figueiredo EG. Brain death and management of the potential donor. *Neurol Sci*. 2021;42(9):3541-3552. doi:10.1007/s10072-021-05360-6
12. Youn TS, Greer DM. Brain death and management of a potential organ donor in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2014;30(4):813-831. doi:10.1016/j.ccc.2014.06.010
13. Платиканов В. Мозъчна смърт: Медицински и правни аспекти. Пейчински; 2002.
14. Платиканов В. Практическо Ръководство За Осигуряване На Качество и Сигурност При Донорство За Органна Трансплантация. Изпълнителна агенция "Медицински надзор"; 2019.

**Адрес за кореспонденция:**  
 Боряна Георгиева  
 Катедра „Анестезиология,  
 спешна и интензивна медицина“  
 ул. „Марин Дринов“ 55  
 Варна, 9002  
 e-mail: boryanaivg@abv.bg