Diferencijalna dijagnoza smrti mozga

Kruc, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:181883

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anamarija Kruc

Diferencijalna dijagnoza smrti mozga

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ABG	eng. arterial blood gas
ALIS	eng. Alberta Learning Information Service
BAEP	eng. brainstem auditory evoked potential
CNS	eng. central nervous system
CT	eng. computerized tomography
CTA	eng. computed tomography angiography
DBD	eng. donation after brain death
DCD	eng. donation after circulatory death
DDR	eng. „dead donor rule“
EEG	elektroencefalografija
EKG	elektrokardiogram
EMNG	elektromioneurografija
FiO_2	eng. fraction of inspired oxygen
fMRI	eng. functional magnetic resonance imaging
GBS	Guillan – Barre-ov sindrom
GCS	eng. Glasgow Coma Scale
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
LIS	locked – in sindrom
MEP	eng. motor evoked potentials
MRI / MRA	eng. magnetic resonance imaging / magnetic resonance angiography
$PaCO_2$	parcijalni arterijski tlak CO2
PCO_2	parcijalni tlak CO2
PEEP	eng. positive end expiratory pressure

PET	pozitronska emisijska tomografija
SAH	eng. subarachnoid haemorrhage
SPECT	eng. single-photon emission computed tomography
SSEP	eng. somatosensory evoked potentials
TCD	eng. transcranial doppler
TIA	eng. transient ischemic attack
UDDA	eng. The Uniform Determination of Death Act
UNOS	eng. United Network for Organ Sharing

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

UVOD 1

DEFINICIJA SMRTI MOZGA 1

KONCEPTI SMRTI MOZGA 2

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE SMRTI MOZGA 2

SMRT MOZGA U KONTESKTU TRANSPLANTACIJE ORGANA 5

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SMRTI MOZGA 7

LOCKED-IN SINDROM 8

FULMINANTNI OBLIK GBS-a 11

DUBOKA HIPOTERMIJA 14

TROVANJE BARBITURATIMA 16

OSTALI CNS DEPRESORI 18

AKINETIČKI MUTIZAM 22

ZAKLJUČAK 24

ZAHVALA 25

LITERATURA 26

ŽIVOTOPIS 34

SAŽETAK

Diferencijalna dijagnoza smrti mozga

Anamarija Kruc

Ovaj rad donosi pregled literature o diferencijalnoj dijagnozi smrti mozga. Smrt mozga definirana je kao ireverzibilni prestanak svih funkcija mozga i moždanog debla. Tri osnovna nalaza u smrti mozga su koma, odsutnost refleksa moždanog debla i apneja. Utvrđivanju smrti mozga pristupa se kod pacijenata koji su pretrpjeli masivnu, ireverzibilnu ozljedu mozga utvrđenog uzroka. Pacijent koji je proglašen moždano mrtav, legalno je i klinički mrtav.

Potrebno je naglasiti važnost pravodobne i točne dijagnoze smrti mozga, isključujući stanja koja oponašaju smrt mozga. U pregledu su prikazana stanja koja mogu zavarati i tako dovesti do nesigurnosti i kašnjenja u donošenju ispravne dijagnoze smrti mozga. Locked – in sindrom, posljedica katastrofalne ozljede gornjeg dijela ponsa, u kojoj je pacijent potpuno svjestan svega, ali se ne može kretati ili verbalno komunicirati s okolinom, osim vertikalnih pomaka očiju. Fulminantni GBS, stanje je koje u samo nekoliko dana može progredirati u stanje nalik smrti mozga gdje, ako se ne utvrdi reverzibilnost, može ostaviti trajne posljedice na pacijenta. Duboka hipotermija, najimpresivnije je stanje koje oponaša smrt mozga, sa temperaturama ispod 28°C, gdje se gube svi refleksi moždanog debla. Trovanje barbituratima i ostalim CNS depresorima česti su uzrok zabuna u dijagnosticiranju smrti mozga te se danas obavezno rade toksikološke analize kod pristupa dijagnosticiranja komatoznih pacijenata. Akinetički mutizam, stanje duboke apatije, sa očuvanom svijesti, ali slabih i sporih dobrovoljnih pokreta, razlikuje se od smrti mozga te se parakliničkim testom uz pomoć EEG-a jasno može dokazati da takav pacijent nije moždano mrtav.

Važnost isključivanja stanja koja oponašaju smrt mozga leži u mogućnosti doniranja organa moždano mrtvih osoba (DBD protokol). Iako medicina i tehnologija napreduju i ostvaruju maestralna otkrića, potražnja za organima i dalje premašuje ponudu.

Ključne riječi : smrt mozga, diferencijalna dijagnoza, doniranje organa.

SUMMARY

Differential diagnosis of brain death

Anamarija Kruc

The goal of this paper is to provide a systematic overview of literature regarding the differential diagnosis of brain death. Brain death is defined as the irreversible loss of all functions of the brain, including the brainstem. The three essential findings in brain death are coma, absence of brainstem reflexes, and apnea. An evaluation for brain death should be considered in patients who have suffered a massive, irreversible brain injury of identifiable cause. A patient determined as brain dead is legally and clinically dead.

It is necessary to emphasize the importance of timely and accurate diagnosis of brain death, by excluding conditions that mimic brain death. In this review are presented conditions that can mislead and thus lead to uncertainty and delays in making a proper diagnosis of brain death. Locked-in syndrome is a catastrophic result of an infarction of the upper part of the pons cerebri, in which the patient is fully aware of everything, but cannot move or communicate verbally due to complete paralysis of nearly all voluntary muscles in the body, except for vertical eye movements. Fulminant GBS, a condition that can rapidly progress to a brain death - like state in just a few days where, if no reversibility is established, it can leave permanent consequences for the patient. Deep hypothermia is the most impressive condition that mimics brain death, with temperatures below 28 ° C, where all the reflexes of the brain stem are lost. Barbiturates overdose and other CNS depressants intoxications are a common cause of confusion in the diagnosis of brain death. Therefore, today, toxicological screenings are mandatory when diagnosing comatose patients. Akinetic mutism, a state of deep apathy, with conserved consciousness, but weak and slow voluntary movements, is different from brain death and an instrumental test such as EEG can clearly prove that such a patient is not brain dead.

The importance of excluding conditions that mimic brain death lies in the possibility of organ donation from brain dead patients (DBD protocol). Although medicine is progressing and making maestral discoveries, the demand for organs continues to exceed the bid.

Key words : brain death, differential diagnosis, organ donation.

UVOD

DEFINICIJA SMRTI MOZGA

Smrt mozga je ireverzibilni prekid svih funkcija velikog i malog mozga, kao i moždanog debla tj. potpuno i trajno otkazivanje funkcije središnjeg živčanog sustava. Tri osnovna nalaza u smrti mozga su koma, odsutnost refleksa moždanog debla i apneja. Teška ozljeda glave, hipertenzivno intracerebralno krvarenje, SAH, hipoksično – ishemijska ozljeda mozga i fulminantno zatajenje jetre, sve su to potencijalni uzroci ireverzibilnog gubitka funkcija mozga. (Kumar Goila and Pawar, 2009) Nema slučajeva u kojemu se, u pacijenta kojemu je postavljena dijagnoza smrti mozga, neurološka funkcija oporavila. (Michelson and Ashwal, 2004) Smrt mozga u mnogim zemljama znači smrt osobe. (Jukić *et al.*, ,2013)

Široka upotreba mehaničkog ventilatora i ostalih naprednih mjera u JIL-u transformirala je tijek terminalnog neurološkog poremećaja, a vitalne funkcije se danas mogu održavati umjetnim putem dugo vremena i nakon gubitka funkcija mozga. Dijagnozu smrti mozga treba se donijeti s krajnjom točnošću i hitnošću, s obzirom da je pravovremena dijagnoza ključna u preuzimanju organa potencijalnog donora za transplantaciju. (Kumar Goila and Pawar, 2009)

Smrt mozga, kao zaseban entitet, skovan je 1963. godine iz potrebe, tada nove grane medicine u usponu, transplantacijske medicine. Uvidjevši da je liječenje „novog stanja“ smrti mozga uzaludno, a da se potencijalni vitalni organi „gube“, Harvardski Ad Hoc odbor 1968. skovao je Harvardske kriterije za dijagnozu smrti mozga, koji su podrazumijevali smrt cijelog mozga. Prema ovim kriterijima pacijent ne smije reagirati ni na najjače primijenjene bolne podražaje, nema voljnih pokreta niti spontanog disanja. Refleksi moždanog debla su odsutni, a na EEG-u nije zabilježena aktivnost mozga te je isključena hipotermija ili CNS depresori, kao mogući čimbenici zabune. Svi se pregledi ponavljaju nakon 24 sata i u njima ne smije biti promjena. (Wijdicks, 2011)

Skoro desetljeće kasnije, 1976., britanski su liječnici, vođeni mišlju da „ako je moždano deblo mrtvo, mozak je mrtav, a ako je mozak mrtav, osoba je mrtva“, donijeli vlastite, Britanske kriterije za dijagnozu smrti mozga. Prema ovim kriterijima, osim odsutnih motoričkih odgovara i refleksa moždanog debla u komatoznih pacijenata, potrebno je utvrditi etiologiju smrti mozga te isključiti sva stanja koja oponašaju smrt mozga. (Wijdicks, 2011)

Najnovije smjernice Američke neurološke akademije iz 2010. odvojile su podatke temeljene na dokazima od podataka temeljenim na mišljenju kliničara. Većina okvira potrebnih za

razvoj „prihvaćenih medicinskih standarda“ za proglašenje smrti mozga temelji se na izravnim, nedvosmislenim načelima. Ta načela se mogu izvesti iz definicije smrti mozga od strane UDDA-a. Za proglasiti prestanak svih funkcija cijelog mozga, uključujući i moždanog debla, kliničari moraju utvrditi prisustvo kome bez odgovora na podražaje, odsustvo refleksa moždanog debla i nepostojanje odgovora centra za disanje nakon izlaganja CO_2. Za potvrdu da je prestanak funkcija mozga nepovratan, kliničari moraju utvrditi uzrok kome, isključiti slična stanja koja nalikuju smrti mozga i opservirati pacijenta određeni vremenski period kako bi isključili mogućnost oporavka. (Wijdicks *et al.*, 2010)

Neurološki kriteriji za proglašenje smrti mozga su razvijeni u mnogim državama diljem svijeta. U Europi, većina zemalja ima statute koji dopuštaju proglašenje smrti mozga prema neurološkim kriterijima. U Hrvatskoj je na snazi Zakon o uzimanju i presađivanju dijelova ljudskoga tijela u svrhu liječenja (»Narodne novine«, br. 177/04), unutar kojega postoji Pravilnik o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja (na temelju članka 21. stavka 3). U Hrvatskoj se, nakon što je utvrđena smrt mozga, traži pristanak rodbine za eksplantaciju organa, iako je, prema zakonskim propisima, eksplantacija moguća ako se potencijalni davatelj za života nije tome (pismeno) protivio. (»Narodne novine«, br. 177/04)

KONCEPTI SMRTI MOZGA

Smrt mozga postoji u tri oblika : smrt cijelog mozga, smrt moždanog debla i smrt neokorteksa. Smrt cijelog mozga i smrt moždanog debla razlikuju se u svojim anatomskim interpretacijama, ali podrazumijevaju isto – nepovratni prestanak funkcija organizma u cjelini, stoga one označavaju smrt osobe. (Miller *et al.,* 2015) Neokortikalna smrt podrazumijeva potpuno odsutne funkcije neokorteksa, odsustvo svijesti, ali održanu aktivnost subkortikalnih struktura te moždanog debla. (Jukić *et al.,* 2013) Neokortikalna smrt treba i mora biti jasno diferencirana od smrti cijelog mozga te ne označava smrt osobe. (Miller *et al.,* 2015)

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE SMRTI MOZGA

Utvrđivanje smrti mozga je klinički, dug i sistematičan proces te legalno i medicinski prihvaćen način utvrđivanja smrti osobe. Kliničkom pregledu se pristupa tek nakon što su zadovoljeni svi preduvjeti. (Wijdicks, 2011) Klinički pregled obavlja se 2 puta u razmaku od najmanje 3 sata (većina smjernica kaže 6 sati za sve starije od godine dana), a obavljaju ga dva različita liječnika, neovisno jedan o drugome (specijalisti neurologije, neurokirurgije ili

anesteziologije). (Jukić *et al*., 2013) Nakon prvog kliničkog pregleda, pacijenta se promatra određeni period vremena za kliničke manifestacije koje su nekonzistentne s dijagnozom smrti mozga. (Kumar Goila and Pawar, 2009)

PREDUVJETI ZA UTVRĐIVANJE SMRTI MOZGA

1. Koma mora biti ireverzibilna, a uzrok oštećenja poznat i potkrijepljen detaljnom anamnezom, statusom, slikovnim pretragama mozga (CT) i izvršenom laboratorijskom analizom.
2. Potrebno je isključiti reverzibilne uzroke koji mogu oponašati smrt mozga (hipotermija, intoksikacija lijekovima ili alkoholom, acidobazni, elektrolitni ili metabolički poremećaji).
3. Temperatura treba biti iznad 36°C, a P_aCO_2 arterijske krvi blizu normalne vrijednosti. Vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka moraju biti iznad 100 mm Hg. (Mongan, Soriano and Sloan, 2013)
4. Nema spontanih respiracijskih pokreta. (Wijdicks, 2011)

KLINIČKI (NEUROLOŠKI) PREGLED

Neurološki pregled treba potvrditi komu i odsustvo refleksa moždanog debla.

1. Zjenice su nereaktivne na jarko svjetlo, srednje do maksimalno široke (4 - 6mm).
2. Odsutnost kornealnog refleksa.
3. Oči su nepomične, okulocefalični refleksi odsutni.
4. Odsutnost okulovestibularnog refleksa.
5. Nema mimike lica na bolne podražaje.
6. Odsutnost refleksa povraćanja.
7. Odsutnost refleksa kašljanja i nakon trahealne aspiracije.
8. Nema motoričkog odgovora na bolni podražaj u sva 4 ekstremiteta. Mogući su složeni pokreti tijela koji su zapravo spinalni refleksi, i iako impresivni, često iščeznu ponavljanom stimulacijom. (Wijdicks, 2011)

APNEJA – TEST

Ključan čimbenik kliničkog pregleda je apneja – test, kojim se utvrđuje odsutnost respiratornog odgovora centra za disanje u moždanom deblu, unatoč nagomilavanju CO_2. Testiranje apneje u pacijenta s odsutnim refleksima moždanog debla je standard, a pozitivni

test potvrđuje dijagnozu smrti mozga. Ovo mora biti zadnji klinički test jer bi u odsutnosti smrti mozga moglo nastupiti dodatno oštećenje zbog porasta intrakranijalnog tlaka. Također, apneja – test određuje hoće li doniranje organa (uz pretpostavljeni pristanak) biti prema DCD (donation after cardiac death) ili DBD (donation after brain death) protokolu. (Wijdicks, 2011)

Pacijent mora biti hemodinamski stabilan, sa sistoličkim krvnim tlakom iznad 100 mm Hg. Ventilator je prilagođen na normokapniju ($PaCO_2$ 35-45-mmHg). Pacijenta preoksigeniramo sa 100%- tnim FiO_2 10 minuta. Održavamo oksigenaciju pomoću PEEP-a od 5cm H_2O. Nakon toga odspojimo pacijenta s ventilatora i uvedemo endotrahealni kateter do karine traheje te primjenjujemo O_2 od 6L/min. (Jukić *et al*., 2013) Ako su odsutni spontani respiracijski pokreti nakon 8-10 minuta, ABG bi trebao pokazivati $PCO_2 \geq 60$ mm Hg ili porast 20 mm Hg u arterijskom PCO_2 od normalne granične vrijednosti. (Mongan, Soriano and Sloan, 2013)

PARAKLINIČKI (INSTRUMENTALNI) TESTOVI

Paraklinički (instrumentalni) testovi potvrdni su testovi čija je svrha potvrditi prethodno klinički utemeljenu dijagnozu smrti mozga. Međutim, svaki od tih testova može biti lažno pozitivan i stoga je ključno interpretirati ga u ispravnom kliničkom kontekstu od strane iskusnih kliničara. (Mongan, Soriano and Sloan, 2013)

Testovi se mogu podijeliti u 2 skupine. Prva skupina procjenjuje neuronalnu funkciju, a druga procjenjuje protok krvi u mozgu. Elektrofiziološki testovi, osim EEG-a, uključuju slušne (BAEP) i somatosenzorne (SSEP) evocirane potencijale. Testovi za procjenu cerebralnog protoka uključuju cerebralni angiogram, transkranijsku doplersku sonografiju, MRI / MRA, CT angiogram/ CTA i perfuzijsku radionuklearnu scintigrafiju. (Wijdicks, 2011)

DOKUMENTACIJA

Vrijeme smrti je određeno trenutkom kad arterijski P_aCO_2 dosegne ciljanu vrijednost ili nakon što su se rezultati potvrdnih testova interpretirali (ako je iz bilo kojeg razloga apneja – test prekinut). (Mongan, Soriano and Sloan, 2013) „Check lista“ se ispuni, potpiše i datira. (Wijdicks, 2011)

Jedna europska studija je procijenila da se dijagnoza smrti mozga može utvrditi u manje od 10% svih smrti u Jedinicama intenzivnog liječenja. Upravo zato je od iznimne važnosti

utvrditi koji pacijenti su neposredno moždano mrtvi. Klinički pregled je superioran svakoj tehničkoj pretrazi. Njegova pouzdanost je testirana u više desetljeća i greške u interpretaciji su iznimka, ako ga izvodi iskusni i kompetentni kliničar. Jednom kad je klinički pregled završen, dijagnostička točnost je savršena. (Wijdicks, 2011)

SMRT MOZGA U KONTESKTU TRANSPLANTACIJE ORGANA

Smrt mozga je zakonski kodificirana od UDDA-e (Uniform Determination of Death Act, 1981.) da zadovolji pravilo DDR-a – „dead donor rule“ (uklanjanje organa ne smije uzrokovati smrt donora), tako da kliničari mogu utvrditi i proglasiti smrt bez straha od kriminalnog progona. (Truong and Miller, 2008) Povećana opskrba transplantabilnim organima dovela bi do preživljavanja više pacijenata s nepovratnim zatajenjem organa. Paradoksalno, DDR bi mogao biti odgovoran za nekoliko tisuća smrti godišnje.

I DBD i DCD su protokoli koji su načinjeni da zadovolje pravilo DDR-a. Oba uključuju donacije organa od pojedinaca koji su legalno, ali ne i biološki mrtvi. DBD donori nisu biološki mrtvi jer kod njih ne postoji ireverzibilni prestanak svih funkcija cijelog mozga, uključujući i moždano deblo, npr. mnogi pacijenti koji zadovoljavaju kriterije za smrt mozga ipak imaju održane neke funkcije moždanog debla, kao regulaciju temperature i elektrolitnu ravnotežu. (Sade and Boan, 2014)

DCD protokoli zahtijevaju spontani prestanak cirkulacije nakon obustavljanja suportivne terapije i umjetnog održavanja života (proces koji može trajati i do 60 minuta) i vrijeme od 2 do 5 minuta nakon cirkulacijskog aresta prije no što se proglasi smrt mozga.

U slučaju DBD-a, ti donori nisu biološki mrtvi jer je smrt proglašena par minuta nakon zastoja cirkulacije, ali taj zastoj nije ireverzibilan – cirkulacija se obično može povratiti. (Sade and Boan, 2014)

Unatoč odsutnosti biološke smrti, ovi pojedinci su legalno mrtvi jer je kliničar proglasio smrt u skladu s prihvaćenim medicinskim standardima. (Sade, 2011)

Promatrajući DDR pravilo, značajan broj organa je izgubljen za transplantaciju. U DCD protokolu, nakon obustavljanja umjetnog održavanja života, krvni tlak pada kroz vrijeme prije nego nastupi cirkulatorni kolaps. Tijekom tog vremena, kada srednji arterijski tlak dosegne 50 mm Hg ili niže, perfuzija organa postane nedostatna i uslijedi oštećenje organa zbog tople

ishemije. Uslijed toga, mnogi organi ne mogu biti transplantirani zbog oštećenja tkiva. Npr., u 2013.g. niti jedno srce nije transplantirano od DCD donora zbog tople ishemije. Umjesto da se ne dopušta da dođe do takvog oštećenja i gubitka organa, donorima kojima je smrt neposredna, održava se cirkulacija sve dok se organi ne preuzmu. Taj protokol se zove DID (donation by imminently dead). Uz taj protokol, oštećenja organa u DCD i DCB protokolima bi se mogla izbjeći. (Sade and Boan, 2014)

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SMRTI MOZGA

Napredak i tehnološki razvitak u Jedinicama intenzivnog liječenja povećao je broj pacijenata koji prežive tešku akutnu ozljedu mozga. Većina se ovih pacijenata oporavi od kome unutar nekoliko dana nakon ozljede, dok ostali pacijenti prolaze kroz različite faze prije potpunog ili parcijalnog povrata svijesti ili ih potpuno i nepovratno izgube. Jedan od najvećih izazova liječnika u JIL-u je razumijevanje prirodnog tijeka pacijenata s teškom ozljedom mozga i mogućnosti njihova oporavka. Klinička praksa pokazuje koliko je teško prepoznati nedvosmislene znakove svjesne percepcije okoliša i sebe kod takvih pacijenata. (Laureys, Berré and Goldman, 2001)

Postoji nekoliko stanja koja mogu imitirati smrt mozga te se nesustavnim i nepažljivim pregledom mogu zamijeniti za smrt mozga. Obzirom na činjenicu da ta stanja pokazuju manje ili više jasne znakove funkcionalnih moždanih neurona, moraju biti jasno diferencirana od smrti mozga. (Ingvar, 1971)

Stanja koja se trebaju isključiti prije pristupanja kliničkom pregledu pri dijagnosticiranju smrti mozga su:

1. Elektrolitni, acidobazni i endokrini poremećaji
2. Značajna hipotermija (temperatura jezgre ispod 32°C)
3. Značajna hipotenzija (sistolički krvni tlak ispod 90 mm Hg)
4. Intoksikacija i trovanje lijekovima

Toksikološki skrining je potreban ako nije prošlo barem 3 dana od primitka u bolnicu, kako bi se isključio učinak lijeka. Povrh toga, pacijenta je potrebno opservirati dovoljno dugo da se sa sigurnošću proglasi ireverzibilna narav ozljede mozga. (Butterworth, Mackey and Wasnick, 2013)

Stanja nalik smrti mozga koja tvore diferencijalnu dijagnozu te mogu maskirati smrt mozga su:

1. Locked – in sindrom
2. Fulminantni GBS
3. Duboka hipotermija
4. Predoziranje barbituratima i drugim depresorima CNS-a

5. Akinetički mutizam

(Arbour, 2002) (Mongan, Soriano and Sloan, 2013)

LOCKED-IN SINDROM

Ovo impresivno i zastrašujuće kliničko stanje prvi puta su opisali Plum i Posner 1966. kao kombinaciju kvadriplegije i anartrije zbog poremećaja kortikospinalnih i kortikobulbarnih puteva moždanog debla. (Plum and Posner, 1983)

Locked - in sindrom (znan kao i cerebromedulospinalna diskonekcija, deeferentno stanje ili pseudokoma) je stanje budnosti i svjesnosti s kvadriplegijom i paralizom donjih kranijalnih živaca, što rezultira nemogućnošću mimike, pokreta, govora ili komunikacije osim pokretanja očiju, koji pritom služe kao jedina opcija za komuniciranje s okolinom. (Maiese, 2016)

Locked – in sindrom obično nastaje kao posljedica krvarenja ili infarkta u ponsu koje uzrokuje kvadriplegiju te narušava i oštećuje donje kranijalne živce i centre koji kontroliraju horizontalne pokrete očiju. Ostali slučajevi koji rezultiraju teškom motoričkom paralizom (npr. GBS) ili tumori stražnje moždane komore i ponsa, rjeđi su uzroci nastanka locked - in sindroma. (Maiese, 2016)

Locked – in pacijenti mogu se podijeliti u tri kategorije (Bauer *et al*., 1979) : a) klasični locked – in sindrom, obilježen kvadriplegijom i anartrijom uz održanu komunikaciju vertikalnim pokretima očiju; b) nepotpuni locked – in sindrom u kojem postoje ostaci voljnih pokreta, osim pokreta očiju; c) potpuni locked – in sindrom, obilježen kompletnom nepokretnošću uključujući i sve pokrete očiju, uz očuvanu svjesnost i budnost. Potpuni locked – in sindrom predstavlja najveću mogućnost zabune kod dijagnosticiranja i utvrđivanja smrti mozga.

Pacijenti su netaknutih kognitivnih funkcija, budni, svjesni, otvorenih očiju te normalnih ciklusa budnosti i spavanja. Mogu čuti i vidjeti. Međutim, ne mogu pomicati donji dio lica, žvakati, gutati, govoriti, disati, pomicati udove ili izvoditi horizontalne očne pokrete. Vertikalni očni pokreti su mogući; pacijenti mogu otvoriti i zatvoriti oči ili treptati određeni broj puta kako bi odgovorili na pitanja. (Mattoo *et al*., 2008)

Američki kongres rehabilitacijske medicine 1995.g. preporučio je korištenje formalnih neurobihevioralnih smjernica pri dijagnosticiranju LIS-a u odraslih osoba koji su pretrpjeli

tešku ozljedu mozga. Kriteriji su : a) održano otvaranje očiju (bilateralna ptoza se mora isključiti), b) očuvane su osnovne kognitivne sposobnosti kod kliničkog pregleda, c) dokaz hipofonije ili afonije, d) dokaz kvadripareze ili kvadriplegije, e) primarni način komunikacije uz pomoć pokretanja očiju i treptanja. (American Congress of Rehabilitation Medicine, Recommendations for Use of Uniform Nomenclature Pertinent to Patients with Severe Alterations in Consciousness. Arch Phys Med Rehabil 1995;)

Dijagnoza ovog sindroma je primarno klinička. Zbog manjka motoričkog odgovora (npr. nema pokreta na bolni podražaj) koji se inače koristi u procjeni pacijentove reakcije, pacijenti mogu biti pogrešno svrstani u stanja bez svijesti. Prema anketi 44 pacijenata iz ALIS-a, prva osoba koja je spoznala da je pacijent pri svijesti obično je bio član obitelji. Prosječno vrijeme za postavljanje ispravne dijagnoze bilo je čak 2 i pol mjeseca tj. 78 dana (Leon – Carrion *et al*., 2002).

Kao i u vegetativnim stanjima, slikovne pretrage mozga nužne su za isključenje izlječivih stanja. CT ili MRI pomažu pri identifikaciji pontinih abnormalnosti. PET, SPECT ili f MRI također mogu poslužiti daljnjoj procjeni cerebralne funkcije ako dijagnoza nije sigurna. U pacijenata s locked – in sindromom, EEG je normalan ili lagano abnormalan pokazujući difuzno usporenje. (Bauer, Gerstenbrand and Rumpl, 1979)

Prognoza ovisi o uzroku i naknadnoj razini pružene skrbi. Npr., locked – in sindrom zbog TIA-e ili manjeg moždanog udara u vertebrobazilarnom slijevu može rezultirati potpunim oporavkom. Kada je uzrok djelomično reverzibilan (GBS), oporavak može uslijediti nakon nekoliko mjeseci, ali je rijetko potpun. Ireverzibilni ili progredirajući poremećaji (npr. tumori stražnje komore i ponsa) obično završavaju fatalno. (Maiese, 2016)

Nema posebne terapije u liječenju ovog stanja. Supotivna njega je osnova terapije i uključuje slijedeće :

1. Prevencija sistemskih komplikacija zbog trajne imobilizacije (npr. pneumonija, infekcija urinarnog trakta, tromboembolijski incidenti)
2. Adekvatna nutricija
3. Prevencija dekubitusa
4. Fizikalna terapija i sprječavanje kontraktura udova
   (Maiese, 2016)

Kad pacijentovo stanje postane medicinski stabilno, s odgovarajućom suportivnom terapijom, očekivano trajanje života je nekoliko desetljeća. (Schnakers et al., 2009) Logopedi mogu pomoći pri uspostavi komunikacijskog koda koristeći pokrete očiju i treptanje. Danas je olakšana komunikacija tih pacijenata pomoću računalnih uređaja koji reagiraju na treptaje oka. (Kübler and Kotchoubey, 2007) (Laureys *et al.*, 2005)

Locked – in sindrom također može biti povezan s bolestima donjeg motoneurona ili paralizom induciranom administracijom neuromuskularnih blokatora. Stopa mortaliteta je procijenjena na 60%, a respiratorno zatajenje navedeno kao najčešći uzrok smrti. (Laureys, Berré and Goldman, 2001)

S obzirom da je pacijentova kognitivna funkcija očuvana i komunikacija moguća, oni su sposobni sami donositi odluke koje se tiču njihova zdravstvena stanja. (Schnakers *et al.*, 2009) Pacijenti s locked – in sindromom ocjenjuju svoju kvalitetu života slično kao i zdrava populacija. (Bruno *et al.*, 2008)

Iako potpuno ovisni o pomoći i njezi drugih ljudi, pacijenti u ovome stajnu su punopravni sudionici društvenog života. Tomu svjedoči primjer Jean-a Dominique-a Baubyja, glavnog urednika Vogue-a, koji je 1995. g pretrpio moždani udar u području moždanog debla, da bi se nakon nekoliko tjedana kasnije probudio iz kome i zatekao u locked – in sindromu. Želeći pokazati svijetu kako ga njegovo stanje ne sprečava u življenju, napisao je knjigu tako da je diktirao slovo po slovo treptajući svojim lijevim kapkom (jedinim koji je bio pokretan) za „da“. (Laureys *et al.*, 2005)

FULMINANTNI OBLIK GBS-a

Guillan – Barre-ov sindrom može se opisati kao skupina kliničkih sindroma koji se očituju kao akutna inflamatorna poliradikulopatija koja rezultira slabošću mišića i smanjenim refleksima.

Iako je klasični opis GBS-a onaj demijelinizirajuće neuropatije s ascedentnom slabošću mišića, mnoge kliničke varijante su dokumentirane u medicinskoj literaturi. (Brinar, 2009)

Pacijenti s ustanovljenim GBS-om trebaju biti primljeni u bolnicu radi promatranja dok se ne utvrdi da je bolest dosegla plato ili se pogoršala. Iako slabost u početku može biti blaga i neograničavajuća, simptomi mogu progredirati u samo nekoliko dana. Progresija može rezultirati neuromuskularnom hitnoćom s izraženom paralizom, respiratornom insuficijencijom i autonomnom disfunkcijom s kardiovaskularnim komplikacijama. (Andary, 2017)

Otprilike trećina pacijenata zahtijeva primitak u JIL, primarno zbog zatajenja respiracije. Nakon stabilizacije prvotnog stanja, pacijenti mogu biti prebačeni na neki drugi odjel (Neurologije npr.). Rano prepoznavanje i liječenje GBS-a važno je u dugoročnoj prognozi, pogotovo u pacijenata s lošim kliničkim prognostičkim znakovima, kao što je starija dob, brzo progresivan tijek bolesti i prethodni proljev. (Andary, 2017)

Rijetka, ali često fatalna varijanta GBS-a je fulminantni oblik koji uz tipične kliničke značajke, uz brzu progresiju slabosti dovodi do kvadripareze i respiratornog zatajenja. (Mishra, Dave, and Mehta, 2014)

Zbog svoje akutne i progresivne naravi, ovaj oblik često dovodi pacijenta u stanje nalik smrti mozga. Fulminantni GBS koji nalikuje smrti mozga je rijedak, otprilike 20 slučajeva zabilježeno u literaturi, ili kao izolirani sindrom ili kao komplikacija traumatske ozljede mozga. (Feasby et al., 1986; Coad & Byrne, 1990; Palace & Hughes, 1994; Berciano et al., 1997; Vargas et al., 2000; Stojkovic et al., 2001; Friedman et al., 2003; Moussouttas et al., 2004; Ortiz-Corredor et al., 2007; Rivas et al., 2008).

U blažim formama, ovaj oblik GBS-a češći je kod muškaraca, u petom desetljeću života, često nakon nedavne respiratorne ili gastrointestinalne viroze. Dijagnoza fulminantnog GBS-a temelji se na kliničkim značajkama (prisutnost arefleksije i kvadripareze), prisutnosti albuminocitološke disocijacije nakon izvedene lumbalne punkcije i konačno,

elektrofizioloških nalaza. Slikovne pretrage mozga (CT ili MR) obično pokazuju uredan nalaz. (Bernard, Van Pesch and Hantson, 2010)

U preglednom radu Vergasa i suradnika od 13 slučajeva (Vargas *et al.*, 2000), na dijagnozu smrti mozga posumnjalo se u većini slučajeva 2. dan. Različiti EEG obrasci mogu se snimiti u takvih pacijenata i time isključiti smrt mozga. Najčešći nalaz je prisutnost alfa ritma, odsutnost odgovora na bolni i auditorni podražaj (Carroll & Mastaglia, 1979; Drury et al., 1987; Hassan & Mumford, 1991). U nekoliko slučajeva su se izvodile pretrage evociranim potencijalima, koje su pokazale normalne vizualne ili auditorne evocirane potencijale moždanog debla. (Carroll & Mastaglia, 1979; Drury et al., 1987; Hassan & Mumford, 1991).

Ovi slučajevi pokazuju važnost multimodalnog snimanja evociranih potencijala u dokumentiranju očuvanosti moždanih funkcija u pacijenata s fulminantnim oblikom GBS-a koje mogu nalikovati kliničkoj slici smrti mozga. Konačna prognoza za pacijenta je uglavnom vrlo loša. (Bernard, Van Pesch and Hantson, 2010)

Dva pacijenta opisana u prikazu slučaja (Friedman *et al.*, 2003) predstavljaju sve poteškoće pri dijagnosticiranju brzo progresivnih oblika GBS-a i važnost elektrofizioloških pretraga i parakliničkih instrumentalnih testova, pogotovo u slučajevima gdje uzrok kome nije poznat. U ova dva pacijenta, elektrofiziološke pretrage su bile ograničene na početku, a patološki korelat dostupan u samo jednom slučaju. Međutim, dostupno serijsko ispitivanje provodljivosti živaca i biopsija suralnog živca govorili su u prilog aksonalnom oštećenju, sugerirajući tako drugačiju patogenezu od prijašnjih zabilježenih slučajeva koji su nalikovali smrti mozga. (Friedman *et al.*, 2003)

Zaista, pogrešna dijagnoza smrti mozga u slučajevima fulminantne polineuropatije može dovesti do prekida terapije za reverzibilno i izlječivo stanje. Korisnost pretraga provodljivosti živaca (EMNG) je neminovna i potrebna u prepoznavanju neuropatija, a važnost EEG-a te testovi za procjenu cerebralnog protoka ne smiju biti podcijenjeni u stanjima neobjašnjene kome. (Friedman *et al.*, 2003)

Prikaz slučaja (Ravikumar *et al.*, 2016) opisuje pacijenta s fulminantnim oblikom GBS-a koji je već 5.dan nakon nastanka početnih tipičnih simptoma GBS-a razvio kliničku sliku smrti mozga, uz odsustvo pupilarnog odgovora, kornealnog odgovora, odsutnih vestibulo-okularnih refleksa, refleksa povraćanja i kašljanja. Dodatno, pacijentovo stanje je progrediralo u flakcidnu kvadriplegiju te su nestale spontane respiracijske kretnje na mehaničkom ventilatoru. Prema kliničkom nalazu, pacijent je zadovoljavao kriterije smrti mozga. 6.dana

bolničkog liječenja, pacijent je prebačen u neurološku JIL u akademskom tercijarnom centru. Tamo je klinički pregled potvrdio odsutnost funkcije kranijalnih živaca, odsutnost pacijentovih generiranih udisaja na mehaničkoj ventilaciji, kompletnu flakcidnu tetraplegiju s manjkom odgovora na vanjski podražaj te odsutnost svih dubokih tetivnih refleksa. Iako je klinički pregled govorio u prilog smrti mozga, sumnjalo se u njegovu pouzdanost jer joj nije prethodila (u povijesti bolesti ili dokazano slikovnim pretragama mozga) katastrofalna ozljeda mozga. Zbog toga je napravljen 24-satni EEG koji je potvrdio prisutnost kortikalne moždane aktivnosti s očuvanim pozadinskim ritmom i reaktivnosti. Transkranijski dopler (TCD) je također pokazao očuvani cerebralni protok krvi, čime je isključena smrt mozga. (Ravikumar *et al.*, 2016)

DUBOKA HIPOTERMIJA

Hipotermija se definira kao tjelesna temperatura jezgre (mjerena rektalno, ezofagealno ili timpanički) ispod 35° C. (Reuler, 1978) Hipotermija je manifestacija smrti mozga (poikilotermija), ali temperature su rijetko ispod 32° C.

Duboka hipotermija definira se kao temperatura jezgre 35° C ili niža. Stupnjevi hipotermije arbitrarno su kategorizirani. Simptomi napreduju od drhtanja i letargije do smetenosti, kome i smrti. Hipotermija rezultira progresivnim gubitkom neurološke funkcije i refleksa moždanog debla. (Fischbeck and Simon, 1981) Iznimke postoje : konfuzni pacijent s temperaturom jezgre od 24° C je zabilježen, naglašavajući potencijalnu slabu poveznicu između stupnja hipotermije i stanja svijesti. (Lloyd, 1996) Hipotermija može nastati nakon akutne neurološke bolesti zbog koje pacijent više nije zaštićen od temperature okoliša; uslijed endokrine krize kao npr. hipoglikemijske kome ili kome uzrokovane hipertireoidizmom. Vrlo je važno isključiti koingestiju lijekova. Opioidi poput heroina, barbiturata, benzodiazepina, fenotijazina, tricikličkih antidepresiva i litija, mogu uzrokovati značajnu hipotermiju kad je pacijent izložen hladnom okolišu. (Wijdicks, 2011)

Pacijenti s hipotermijom imaju vazokonstrikciju, ne moraju drhtati ako im je temperatura jezgre ispod 30° C i mogu imati ekstremno hladne aksile („hladne poput mramora“). Tahikardija će preći u bradikardiju ako temperatura padne ispod 28° C. EKG tipično pokazuje J (Osbornove) valove i produljenje intervala (PR, QRS, QT), premda ovi nalazi nisu uvijek izraženi. (MSD priručnik, 2014) Zjenična dilatacija i tromi odgovor na svjetlo mogu se vidjeti pri temperaturama između 32° C i 28° C. Ostali refleksi moždanog debla nestanu kad je temperatura ispod 28° C. (Boyd, Brugger and Shuster, 2010) Dolazi do sloma cerebrovaskularne autoregulacije, smanjuje se protok krvi kroz mozak te stanje napreduje u komu. Nema pokreta tijela, smanjena je brzina živčane provodljivosti i odsutni su periferni refleksi. (Danzl and Pozos, 1994) EEG pokazuje ravnu liniju ispod 20° C. Ove abnormalnosti s nepalpabilnim pulsom mogu navesti na zaključak da je pacijent mrtav. (Reuler, 1978)

Zbrinjavanje hipotermije primarno uključuje agresivnu resusitaciju. Jedna studija iz Berna, Švicarske, pokazala je da u 32 mlada, hipotermna pacijenta s cirkulatornim arestom nisu utvrđeni neurološki deficiti u 15 resusitiranih preživjelih. (Walpoth, Walpoth – Aslan, Mattle *et al*., 1997) Stoga, ne postoji donja granica temperature ispod koje je resusitacija nedvojbeno bezuspješna. (Wijdicks, 2011)

Inicijalno zbrinjavanje blago hipotermnog pacijenta je nježno odnošenje s pacijentom (ponavljani bolni podražaji sa svrhom procjene motoričkog odgovora ili grimase mogu potaknuti razvoj srčanih aritmija), oksigenacija, nadoknada volumena kristaloidnim otopinama. U najviše slučajeva, s temperaturom iznad 32° C, utopljavanje grijanim dekama je dovoljno. Ekstrakorporalno zagrijavanje pomoću kardiopulmonalne premosnice je indicirano u slučaju kada ne postoji srčani ritam dostatan za perfuziju tijela. (Wijdicks, 2011)

Nedavno je objavljen prikaz slučaja 10-mjesečnog dječaka s reverzibilnim nalazima u dijagnozi smrti mozga nakon srčanog zastoja te posljedične primjene terapijske hipotermije. (Joffe, Kolski, Duff *et al.*, 2009) Iako se preporučeni kriteriji u dijagnosticiranju smrti mozga razlikuju u odraslih i djece, poruka ovog slučaja je ista - klinički bazirane smjernice mogu biti nedostatne pri utvrđivanju ireverzibilnosti smrti mozga u određenim okolnostima. (Webb and Samuels, 2011) Ovo se posebno odnosi na utvrđivanje smrti mozga nakon globalne hipoksično – ishemijske ozljede mozga. Shemie i suradnici su u odgovoru na spomenuti slučaj istaknuli da se upotreba terapijske hipotermije treba smatrati čimbenikom zabune u određivanju smrti mozga i može zahtijevati ili produljeni vremenski okvir između kliničkog pregleda ili upotrebu dodatnih potvrdnih (instrumentalnih) testova. (Shemie, Langevin and Farrell, 2010) Iako je veličina i vrijeme djelovanja hipotermije nejasno, ona može promijeniti tijek progresije do smrti mozga, utječući na uklanjanje sedativnih lijekova ili direktnim učinkom na patofiziološki tijek neuronskih staničnih ozljeda i smrti. Raširena upotreba terapijske hipotermije nakon srčanog zastoja je relativno nova i sve češće korištena terapijska opcija. (Polderman, 2008)

TROVANJE BARBITURATIMA

Barbiturati su lijekovi s velikim potencijalom izazivanja fizičke ovisnosti, praćeni sindromom ustezanja koji može biti životno ugrožavajući. Rizik od ozbiljne intoksikacije raste s kontinuiranom upotrebom. (Gussow and Carlson, 2014) Barbiturati su nekad zauzimali središnje mjesto u svijetu kao rekreacijska droga, na početku 20. stoljeća, te su se koristili u liječenju niza stanja sve dok njihova zloupotreba nije dovela do opsežnog broja slučajeva trovanja barbituratima između 1950. i 1960.g. Danas su oni najčešće korišteni kao sredstvo za izvršenje suicida u gerijatrijskih pacijenata. (Harrison, 2010)

U akutnom predoziranju, barbiturati smanjuju neuronalnu transmisiju u autonomnim ganglijima, miokardu, gastrointestinalnom traktu te inhibiraju odgovor na acetilkolin na neuromuskularnom spoju. Barbiturati izazivaju depresivne učinke (ovisno o dozi), od blage sedacije do kome i fatalnog respiratornog aresta. U ranim fazama intoksikacije, neki pacijenti doživljavaju euforiju. Barbiturati nemaju analgetičkih učinaka i mogu paradoksalno povećati reakciju na bolni podražaj. Barbiturati djeluju direktno na produženu moždinu izazivajući depresiju disanja. U toksičnim dozama izazivaju značajnu hipotenziju koja je rezultat izravne depresije miokarda uz koncentriranje krvi u dilatiranom venskom bazenu. (Gussow and Carlson, 2014)

Blaga intoksikacija barbituratima imitira intoksikaciju etanolom. Manifestira se pospanošću, nerazgovijetnim govorom, ataksijom, nestabilnim hodom, nistagmusom, emocionalnom labilnošću i poremećajem kognitivne funkcije. U teškim akutnim intoksikacijama, CNS depresija progredira od stupora do duboke kome i zatajenja disanja. Iako su zjenice obično normalne ili male i reaktivne, prateća hipoksija može uzrokovati popuštanje zjeničnog sfinktera te dilataciju zjenica. Kornealni refleks, refleks povraćanja, kao i duboki tetivni refleksi mogu biti oslabljeni ili odsutni, tonus muskulature flakcidan. Dekortikacijska ili decerebracijska rigidnost može biti prisutna. Ovi neurološki znakovi variraju i nisu uvijek u skladu s težinom intoksikacije ili dubinom kome. Životno ugrožavajuća u teškoj intoksikaciji barbituratima je respiratorna depresija. S obzirom da respiracije mogu biti brze, ali plitke, stupanj hipoventilacije ne mora biti očit prilikom kliničkog pregleda pa pulsna oksimetrija ili kapnografija moraju biti uključene u procjenu ventilacijske ugroženosti. (Gussow and Carlson, 2014)

Iako je korištenje barbiturata u padu, slučajevi akutnog trovanja i teške toksičnosti su i dalje zabilježeni u zapanjujućim stopama u zemljama u razvoju, gdje su resursi i dostupnost

barbiturata doveli do povećane upotrebe kao antikonvulzivnih lijekova. Toksičnost barbituratnih lijekova varira, ovisno o nastupu i trajanju pojedinog lijeka. Npr., pacijenti sa značajnim otrovanjem kratkodjelujućim barbituratima oporavljaju se brzo (unutar 24 do 48 sati), uglavnom bez komplikacija, za razliku od pacijenata otrovanih dugodjelujućim lijekovima (fenobarbital) koji zahtijevaju agresivnije liječenje kao i potporu ventilatora i primitak u JIL. **(**Lafferty *et al*., 2017)

Iako su u kliničkoj praksi upotrebu barbiturata uvelike zamijenili benzodiazepini i propofol, još uvijek se koriste u epileptičkom statusu i povišenom intrakranijalnom tlaku.

Zloupotreba propofola došla je do izražaja u fatalnom slučaju Michaela Jacksona, iako je ovisnost o njemu znan problem, pogotovo kod anesteziologa, koji su u stalnom doticaju s njime. Skoro 1 na svakih 5 anesteziooloških odjela u SAD-u imaju zabilježen slučaj zloupotrebe propofola. Zbog uske terapijske širine, barem 7 slučajeva trovanja barbituratima je završilo fatalno. **(**Lafferty *et al*., 2017)

Bilo koja veća intoksikacija sedirajućim agensom može oponašati smrt mozga, ali u velikom broju slučajeva, odgovor zjenica ostane intaktan. Čak i visoke doze fenobarbitala neće prigušiti zjenične reflekse. (Wijdicks, 2011)

Lijekovi koji utječu na svijest se mogu ugrubo podijeliti u 3 skupine : CNS depresori, lijekovi koji pospješuju anoksiju i lijekovi koji narušavaju važne metaboličke funkcije. Kod utjecaja CNS depresora na neuronalnu funkciju, postoji koncensus među kliničarima da su BAEPs i SEPs dobri paraklinički testovi za dokazivanje funkcija moždanog debla. (de Tourtchaninoff *et al.*, 1999) Prema Jonesu, evocirani potencijali najkorisniji su instrumentalni testovi u kliničkoj procjeni neurološkog statusa komatoznog pacijenta zbog prisutnog sedirajućeg ili paralitičkog lijeka. (Jones, 1993) U prisutnosti CNS depresora, BAEPs su ili nepromijenjeni u terapijskim dozama (tiopental, barbiturati, ketamin, halotan, benzodijazepini) ili zakašnjeli u terapijskim i toksičnim dozama (tiopental, barbiturati, alkohol, fenitoin, nitrazepam, amitriptilin). (Chiappa, 1990) Glavna je prednost evociranih potencijala u usporedbi s EEG-om njihova neosjetljivost na većinu lijekova u dozama korištenima u komatoznih pacijenata. (Chatrian, 1990) Intoksikacija dovoljna da izazove klinički i EEG uzorak smrti mozga je povezana s dobro očuvanim BAEP-ovima. MEP uzorak u smrti mozga je jasno različit od onoga u intoksikaciji CNS depresorima. (de Tourtchaninoff *et al.*, 1999)

Wijdicks i suradnici predlažu period ekvivalentan 4 do 5 puta trajanja poluživota lijeka prije pristupanja evaluaciji smrti mozga u pacijenata s normalnom jetrenom i bubrežnom funkcijom koji nisu u stanju terapijske hipotermije, koja bi mogla produljiti eliminaciju lijeka. (Wijdicks, 2011)

EEG se treba izbjegavati u slučajevima kod kojih postoji povijest korištenja CNS depresora, kod inducirane hipotermije, metaboličkih poremećaja ili poremećenog metaboliziranja i ekskrecije CNS depresora jer ta stanja mogu interferirati s testom do te mjere da pokazuju električnu tišinu u pacijenata s očuvanim cerebralnim protokom krvi i posljedično rezultiraju lažno pozitivnim nalazom smrti mozga. (Westphal *et al.*, 2016)

OSTALI CNS DEPRESORI

Osim barbituratima, u literaturi se spominju slučajevi intoksikacije benzodiazepinima, baklofenom, valproatom te zolpidemom.

BAKLOFEN

Baklofen je agonist GABA receptora u leđnoj moždini i moždanom deblu te se koristi za popuštanje mišićnih spazama povezanih s multiplom sklerozom i drugim stanjima. (Gussow, 2013)

Publikacije o pokušajima suicida oralnim baklofenom uglavnom su prikazi slučajeva ili serije slučajeva (Perry et al., 1998; VanDierendonk and Dire, 1999; De Giovanni and d'Aloja, 2001; Leung et al., 2006; Wall et al., 2006; Macaigne et al., 2011; Sullivan et al., 2012; Weißhaar et al., 2012). Klasična klinička slika predoziranja baklofenom rezultat je inhibitornih utjecaja lijeka na neurotransmisiju, koja se obično događa vrlo brzo nakon ingestije lijeka. Ti učinci uključuju narušenu svijest ili komu, generaliziranu muskularnu hipotoniju s odsutnim refleksima udova, depresiju disanja, epileptiformne grčeve, hemodinamske i kardijalne abnormalnosti kao npr. supraventrikularna tahikardija ili blok 1. stupnja. Depresija CNS-a povezana je s višim dozama baklofena. (Franchitto *et al.*, 2014) Atropin, nespecifični muskarinski antagonist, poništava centralnu vagalnu stimulaciju induciranu baklofenom. Koma nakon predoziranja baklofenom je posljedica depresije neuronalne aktivnosti CNS-a i može perzistirati nekoliko dana.

U prikazu slučaja (Sullivan *et al.*, 2012) opisana je 40-godišnja žena pronađena bez svijesti u svome domu, uz prazne bočice baklofena, difenhidramina, alprazolama i nabumatona kraj

sebe. Primjena naloksona nije rezultirala povratkom svijesti te je intubirana na mjestu događaja. GCS je iznosio 3 boda, uz fiksirane dilatirane zjenice, uz odsutne kornealne i okularne reflekse s mlohavim udovima. Srčani, plućni i abdominalni statusi bili su uredni. Laboratorijsko testiranje pokazivalo je vrijednosti elektrolita i glukoze unutar referentnih vrijednosti. Nalaz urina bio je pozitivan na opioide i benzodiazepine. CT mozga bio je uredan. Pacijentica je ostala duboko komatozna, a EEG nalaz 3. dan primitka u bolnicu pokazao je suprimirane valove uz povremene oštre zupce na ravnoj pozadini, koji su tada interpretirani kao loš prognostički znak. Četvrtog dana hopitalizacije zatraženo je mišljenje neurologa u smjeru potvrđivanja smrti mozga. Neurolog je utvrdio da je pacijentica nepodražljiva, širokih zjenica, odsutnih kornealnih i okulocefaličnih refleksa, bez odgovora na kalorijsko testiranje uz mlohave ekstremitete bez refleksa. Slabi pokušaj udisanja je zabilježen nakon 5 minuta apneje i porasta PCO2 sa 34 na 64 mmHg. Neurolog nije smatrao da pacijentica zadovoljava kriterije smrti mozga s obzirom na pojavu spontanih udisaja tijekom apneja – testa. Unatoč neuspjehu da se zadovolje objektivni kriteriji za dijagnozu smrti mozga, neurolog i medicinski tim su zaključili kako je prognoza loša te nakon kratke rasprave s pacijentičinom obitelji, planovi za doniranje organi i prestanak terapiju su doneseni. Sljedećeg dana, 5.dan boravka u bolnici, pacijentica je otvorila oči i pomicala udove. Pacijentica je otpuštena iz bolnice 15.dana te je nakon oporavka priznala predoziranje baklofenom.

Intoksikacija baklofenom može rezultirati dubokom i produljenom komom, koja nalikuje smrti mozga. U ovom slučaju, pacijentica nije zadovoljavala sve kriterije za dijagnozu smrti mozga s obzirom da nije postojao dokaz ireverzibilne katastrofalne ozljede CNS-a, a intoksikacija lijekovima nije bila isključena. (Sullivan *et al.*, 2012)

Ovaj slučaj naglašava važnost toksikološkog skrininga urina i krvi kad god se razmatra dijagnoza smrti mozga, kako bi se isključili česti lijekovi koji deprimiraju CNS. Ovo je posebno važno u slučajevima kad se nijedan drugi uzrok duboke kome ne može utvrditi. (Hadžić, 2007)

VALPROAT

U prikazu slučaja (Auinger *et al.*, 2009) opisan je 19-godišnji mladić koji se prezentirao teškom konfuzijom i febrilitetom (38.3°C). U povijesti bolesti ističe se dobro kontrolirana epilepsija uzimanjem 1 g valproične kiseline dnevno. Zbog jake agitacije, u hitnoj službi primio je 2 mg lorazepama intravenski što je dovelo do gubitka svijesti praćeno povraćanjem, nakon čega je intubiran. CT mozga nije pokazao abnormalnosti. Uslijedio je primitak u JIL.

Tijekom nekoliko sati, pacijentovo stanje se pogoršalo, razvio je laktacidozu i diabetes insipidus. Zjenice su bile nereaktivne na svjetlo, uz odsutnost svih refleksa moždanog debla. U međuvremenu, analiza razina valproata u krvi je pokazala vrijednosti 25 puta više od terapeutskih vrijednosti, uz prisutnu hiperamonijemiju. Započeta je administracija L-karnitina te su se kroz par sati vratili refleksi moždanog debla.

Iz ovog slučaja vidljivo je nekoliko zanimljivosti. Prvo, slučajevi trovanja valproatom izgledno će rasti s obzirom na njegovu sve češću primjenu u kontroli epilepsije, profilaksi migrene, stabilizatora raspoloženja u bipolarnom afektivnom poremećaju i kao terapijska opcija u kroničnoj neuropatskoj boli. Drugo, ovaj slučaj je prvi koji je opisao reverzibilnu komu s potpunim gubitkom refleksa moždanog debla zbog akutnog teškog trovanja valproatom. (Auinger *et al.*, 2009)

ZOLPIDEM

Zolpidem (Ambien) i zaleplon (Sonata) razlikuju se u strukturi i od benzodiazepina i buspirona, nijedan se ne detektira na toksikološkom probiru za benzodiazepine. Djeluju selektivno na specifične benzodijazepinske receptore, izazivajući sedaciju bez ostalih nuspojava vidljivih kod primjene benzodiazepina. Imaju skromni anksiolitički, antikonvulzivni i relaksirajući učinak.

Zlouporaba zolpidema limitirana je povraćanjem, koje se može dogoditi nakon supraterapeutskih doza. Pacijenti koji se predoziraju zolpidemom uobičajeno se oporave nakon samo suportivne terapije. Smrtni slučajevi su rijetki. Pospanost je najčešći simptom, koma i respiratorno zatajenje su rijetki, unatoč predoziranjima s 40 puta normalnim dozama lijeka. (Gussow and Carlson, 2014)

U prikazu slučaja (Kuzniar *et al.*, 2010) opisana je 40-godišnja žena koja je ostala bez svijesti na putu do bolnice, kamo je išla zbog pojave trudova. Po primitku u bolnicu, intubirana je zbog plitkih udisaja i skorog respiratornog aresta. Pacijentica je bila u 8. mjesecu trudnoće, a u povijesti bolesti je zabilježeno da boluje od depresije te se liječi s 10mg zolpidema dnevno. Pacijentica je imala uredne vitalne parametre, ali je bila komatozna, GCS 3. Zjenice su bile dilatirane, nereaktivne na svjetlo. Nije imala kornealni ni okulocefaličke reflekse. Laboratorijski nalazi, uključujući i biokemiju, jetrene enzime i kompletnu krvnu sliku, nisu pokazivali abnormalnosti. Toksikološki skrining urina bio je negativan. CT mozga bio je normalan. Kako je ostala u komi, nereaktivna na bolne podražaja, zjenice su postale minimalno reaktivne na svjetlo sljedećeg dana. EEG nalaz je pokazao umjereni stupanj

difuznih, nespecifičnih sporovalnih abnormalnosti bez epileptiformne aktivnosti. Pacijentica je spontano došla k svijesti, odgovarala na podražaje 3.dan nakon primitka u bolnicu. Prebačena je na psihijatrijski odjel za daljnje liječenje depresije 4.dana nakon hospitalizacije. (Kuzniar *et al.*, 2010)

AKINETIČKI MUTIZAM

Pojam akinetičkog mutizma skovan je u Engleskoj 1941. i označavao je pacijenta koji iako često spava, pokazuje razdoblja budnosti, koji nije paraliziran, ali je nepomičan, (osim povremenih, nasumičnih sporih motoričkih odgovora na auditorne, bolne i druge podražaje), koji nema spontane verbalne komunikacije, koji rijetko prati objekte ili ljude pokretima očiju i koji često odaje dojam da je u nekoj mjeri svjestan svojeg okoliša, međutim, ne reagira na nj. (Schneck, 1981)

Akinetički mutizam označava stanje duboke apatije, s očuvanom svijesti (što pokazuje vizualno praćenje objekta), ali slabost i sporost dobrovoljnih pokreta kojima uzrok nije paraliza. Prisutan je kod bilateralnih ozljeda paramedijalnog mezencefalona, bazalnog diencefalona, ili inferiornih frontalnih režnjeva, kod traumatskih ozljeda mozga, hidrocefalusa, CNS infekcija, tumora i resekcija tumora. (Michelson and Ashwal, 2004)

Spasticitet i rigiditet nisu prisutni. (Cartlidge, 2001) Bolni podražaj može provocirati nikakav odgovor ili dekorticirajući položaj. (Wijdicks and Cranford, 2005) Klasične karakteristike akinetičkog mutizma su: apatija, akinezija, abulija te manjak inicijative. (Shetty, Morris and O'Mahony, 2009)

Funkcije moždanog debla su intaktne u tih pacijenata, stoga oni nisu moždano mrtvi. Ako se napravi EEG, snimka pokazuje difuznu sporu moždanu aktivnost, ali je s vremena na vrijeme blizu normalne, za razliku od EEG zapisa osoba sa smrti mozga. Uz to, angiogram mozga može biti normalan i cerebralni protok može zadržati visoke vrijednosti, ne toliko ispod normalne razine. Akinetički mutizam se često krivo svrstava u istu kategoriju s apalijskim sindromom. (Ingvar, 1971)

U nekim slučajevima, pacijenti u tom stanju nisu uvijek bili akinetički ili nijemi, a neki su živjeli u tom tragičnom stanju tjednima, mjesecima ili čak godinama. Francuski termin „Coma vigile" je zapravo sinonim za akinetički mutizam. (Schneck, 1981)

Ovisno o kliničkoj slici, akinetički mutizam se dijeli u dva oblika, s obzirom na anatomsku lokalizaciju lezije. Ona vezana uz mezencefaličku regiju opisana je kao „apatetični" ili „somnolentni" akinetički mutizam. Drugi je znan kao „hiperpatični" akinetički mutizam i veže se uz bilateralno frontalno oštećenje. (Nagaratnam *et al.,* 2004)

Sve manifestacije ovog stanja mogu se objasniti oštećenjem frontalnog režnja ili prekidom kompleksnih frontalnih subkortikalnih krugova i frontalnog diencefaličnog sustava moždanog debla zbog fokalnih lezija ili difuznog oštećenja mozga.

Najznačajniji uzrok akinetičkog mutizma je cerebrovaskularni incident u području prednje cerebralne arterije. (Nagaratnam *et al.*, 2004)

ZAKLJUČAK

Pravilnim, detaljnim i strpljivim kliničkim pregledom, uz poštivanje smjernica, utvrđivanje dijagnoze smrti mozga je nedvojbeno. U slučaju kada se bilo koji korak preskoči ili se ne isključe stanja koja bi mogla oponašati smrt mozga, moguće su pogreške, a mediji tada takve slučajeve opisuju senzacionalistički „buđenjem iz mrtvih“.

Jednom kad je utvrđena dijagnoza smrti mozga, ona je konačna i nepovratna, ostavljajući iza sebe potencijalno spašene živote organima pokojnika te smirenu obitelj. Vrlo je važno uzeti u obzir i ova, ne tako česta stanja, koja čine diferencijalnu dijagnozu, sve kako bismo pravodobno reagirali u slučaju reverzibilnih oštećenja.

Unatoč razvoju tehnologije i porastu istraživanja u smjeru obnove i umjetnog uzgoja tkiva i organa, ponuda i potražnja za organima su i dalje u neskladu što rezultira tisućama smrti koje bi se potencijalno mogle izbjeći. Prema UNOS-u (United Network for Organ Sharing) 6 ljudi je dodano na listu čekanja za transplantaciju svakog sata, a 22 ljudi umre svaki dan čekajući organ u SAD-u. (OPTN/UNOS, 2015.) Nerazmjer između ponude i potražnje transplantabilnih solidnih organa će se pogoršati s obzirom na prevalenciju kroničnih bolesti te posljedičnu disfunkciju i zatajenje organa, koje su u porastu. (Levitt, 2015)

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru, doc. dr.sc. Anti Sekuliću, na usmjeravanju, pomoći i potpori u pisanju ovog rada.

Hvala i mojim roditeljima, sestri i prijateljima koji su vječna podrška i ohrabrenje. Ovaj rad posvećujem njima.

LITERATURA

Andary, M.T., Guillain-Barre syndrome [revised Aug 2012]. Medscape Reference.
Arbour, R. B. (2002) 'Brain death', *Neurology*, 59(0028–3878), p. 26A.

Auinger, K., Müller, V., Rudiger, A. and Maggiorini, M. (2009) 'Valproic acid intoxication imitating brain death', *American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier Inc., 27(9), p. 1177.e5-1177.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2009.02.019.

American Congress of Rehabilitation Medicine (1995), Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alternations of consciousness. Arch. Phys. Med. Rehabil., 76: 205-209.

Bauer, G., Gerstenbrand, F. and Rumpl, E., 1979. Varieties of the locked-in syndrome. *Journal of neurology*, *221*(2), pp.77-91.

Berciano, J., Figols, J., García, A., Calle, E., Illa, I., Lafarga, M. and Berciano, M.T., 1997. Fulminant Guillain–Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle & nerve*, *20*(7), pp.846-857.

Bernard, V., Van Pesch, V. and Hantson, P. (2010) 'Guillain-Barré syndrome mimicking brain death pattern: a poorly reversible condition.', *Acta neurologica Belgica*, 110(1), pp. 93–6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20514933.

Boyd, J., Brugger, H. and Shuster, M., 2010. Prognostic factors in avalanche resuscitation: a systematic review. *Resuscitation*, *81*(6), pp.645-652.

Brinar, V., i suradnici (2009) Neurologija za medicinare. *Zagreb: Medicinska naklada*.

Bruno, M., Bernheim, J. L., Schnakers, C. and Laureys, S. (2008) 'Locked-in: don't judge a book by its cover', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(1), pp. 2–2. doi: 10.1136/jnnp.2007.125294.

Butterworth, J.F., Mackey, D.C. and Wasnick, J.D., Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. 2013.

Carrol, W.M., 1979. Locked-in coma in postinfective polyneuropathy. *Arch Neurol*, *36*, pp.46-47.

Cartlidge, N. (2001) ‘States related to or confused with coma.’, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 71 Suppl 1(suppl I), pp. i18-9. doi: 10.1136/jnnp.71.suppl.

Chatrian, G.E., 1990. Coma, other states of altered responsiveness, and brain death. *Current practice of clinical electroencephalography*, *425*.

Chiappa, K.H., 1990. Short-latency SEP: methodology. In *Evoked potentials in clinical medicine* (pp. 368-369). Raven Press New York.

Coad, N.R. and Byrne, A.J., 1990. Guillain–Barré syndrome mimicking brainstem death. *Anaesthesia*, *45*(6), pp.456-457.

Danzl, D. F. and Pozos, R. S. (1994) ‘Accidental Hypothermia’, *New England Journal of Medicine*, 331(26), pp. 1756–1760. doi: 10.1056/NEJM199412293312607.

De Giovanni, N. and d’Aloja, E., 2001. Death due to baclofen and dipyrone ingestion. *Forensic science international*, *123*(1), pp.26-32.

Drury, I., Westmoreland, B.F. and Sharbrough, F.W., 1987. Fulminant demyelinating polyradiculoneuropathy resembling brain death. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *67*(1), pp.42-43.

Feasby, T.E., Gilbert, J.J., Brown, W.F., Bolton, C.F., Hahn, A.F., Koopman, W.F. and Zochodne, D.W., 1986. An acute axonal form of Guillain-Barréé polyneuropathy. *Brain*, *109*(6), pp.1115-1126.

Fischbeck, K.H. and Simon, R.P., 1981. Neurological manifestations of accidental hypothermia. *Annals of neurology*, *10*(4), pp.384-387.

Franchitto, N., Pelissier, F., Lauque, D., Simon, N. and Lançon, C. (2014) ‘Self-intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: An emergency department case series’, *Alcohol and Alcoholism*, 49(1), pp. 79–83. doi: 10.1093/alcalc/agt169.

Friedman, Y., Lee, L., Wherrett, J. R., Ashby, P. and Carpenter, S. (2003) 'Simulation of Brain Death from Fulminant De-efferentation', *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 30(4), pp. 397–404. doi: 10.1017/S0317167100003152.

Goila, A.K. and Pawar, M., 2009. The diagnosis of brain death. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, *13*(1), p.7.

Gussow, L. and Carlson, A. (2014) 'Chapter 165 - Sedative Hypnotics', *Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice, 2-Volume Set*, p. 2076–2083.e1. doi: 10.1016/B978-1-4557-0605-1.00165-2.

Gussow, L. (2013) , "Toxicology Rounds", 'The Brain Death that Wasn ' t' (2013), (October), p. 2013.

Hadzic, A. ed., 2007. *Textbook of regional anesthesia and acute pain management*. McGraw-Hill Professional.

Harrison, P., 2010. Barbiturates Still Drugs of Choice in Geriatric Suicide. *Medscape Medical News*.

Hassan, T. and Mumford, C., 1991. Guillain-Barré syndrome mistaken for brain stem death. *Postgraduate medical journal*, *67*(785), pp.280-281.

Ingvar, D. H. (1971) 'Brain Death, Total Brain Infarction', *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 15, pp. 129–140. doi: 10.1111/j.1399-6576.1971.tb00668.x.

Joffe, A.R., Kolski, H. and Duff, J., 2009. A 10-month-old infant with reversible findings of brain death. *Pediatric neurology*, *41*(5), pp.378-382.

Jones SJ. SEPs: Clinical observation and applications. In: Halliday AM, ed. *Evoked potentials in clinical testing*, 2nd edn. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993: 462-5

Jukić M., Husedžinović I., Majerić Kogler V., Perić M., Žunić J., Kvolik S., *Klinička anesteziologija*, 2. idanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2013.

Kübler, A. and Kotchoubey, B. (2007) ‘Brain–computer interfaces in the continuum of consciousness’, *Current Opinion in Neurology*, 20(6), pp. 643–649. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f14782.

Kuzniar, T. J., Balagani, R., Radigan, K. A., Factor, P. and Mutlu, G. M. (2010) ‘Coma with absent brainstem reflexes resulting from zolpidem overdose.’, *American journal of therapeutics*, 17(5), pp. e172-4. doi: 10.1097/MJT.0b013e318188bdca.

Laffery K. A. et al., 2017, Barbiturate Toxicity. *Medscape Medical News*

Laureys, S., Berré, J. and Goldman, S. (2001) ‘Cerebral Function in Coma, Vegetative State, Minimally Conscious State, Locked-in Syndrome, and Brain Death’, *2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, pp. 386–396.

Laureys, S., Pellas, F., Van Eeckhout, P., Ghorbel, S., Schnakers, C., Perrin, F., Berré, J., Faymonville, M. E., Pantke, K. H., Damas, F., Lamy, M., Moonen, G. and Goldman, S. (2005) ‘The locked-in syndrome: What is it like to be conscious but paralyzed and voiceless?’, *Progress in Brain Research*, 150(5), pp. 495–511. doi: 10.1016/S0079-6123(05)50034-7.

Leon-Carrion J, van Eeckhout P, Dominguez-Morales Mdel R, Perez-Santamaria FJ. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. Brain Inj 2002; 16: 571–82.

Leung, N.Y., Whyte, I.M. and Isbister, G.K., 2006. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emergency Medicine Australasia*, *18*(1), pp.77-82.

Levitt, M., 2015. Could the organ shortage ever be met?. *Life sciences, society and policy*, *11*(1), pp.1-6.

Lloyd, E.L., 1996. Accidental hypothermia. *Resuscitation*, *32*(2), pp.111-124.

Macaigne, G., Champagnon, N., Harnois, F., Cheiab, S. and Chayette, C., 2011. Baclofen-induced acute hepatitis in alcohol-dependent patient. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, *35*(5), pp.420-421.

Maiese K. (2016), Locked in syndrome, Cancer Institute of New Jersey, New Jersey Health Sciences University

Mattoo, S.K., Biswas, P., Sahoo, M. and Grover, S., 2008. Catatonic syndrome in central pontine/extrapontine myelinolysis: A case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*(5), pp.1344-1346.

Michelson, D. J. and Ashwal, S. (2004) 'Evaluation of coma and brain death', *Seminars in Pediatric Neurology*, 11(2), pp. 105–118. doi: 10.1016/j.spen.2004.03.010.

Miller R.D., Cohen N.H., Eriksson L.I., Fleisher L.A.,Wiener-Kronish, Young W.E., *Miller's anesthesia* , 8th edition, Philadelphia, 2015.

Mishra, A., Dave, N. and Mehta, M., 2014. Fulminant Guillain-barre syndrome with myocarditis. *Journal of family medicine and primary care*, *3*(1), p.84.

Mongan, P. D., Soriano, S. and Sloan, T. B. (2013) *A practical approach to neuroanesthesia*. Available at: https://www.livivo.de/doc/913766.

Moussouttas, M., Chandy, D. and Dyro, F., 2004. Fulminant acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurocritical care*, *1*(4), pp.469-473.

Nagaratnam, N., Nagaratnam, K., Ng, K. and Diu, P. (2004) 'Akinetic mutism following stroke', *Journal of Clinical Neuroscience*, 11(1), pp. 25–30. doi: 10.1016/j.jocn.2003.04.002.

Ortiz-Corredor, F. and Peña-Preciado, M., 2007. Use of immunoglobulin in severe childhood Guillain-Barré syndrome. *Acta neurologica scandinavica*, *115*(4), pp.289-293.

Palace, J.A. and Hughes, R.A.C., 1994. Guillain-Barré syndrome with severe persistent disability: relationship to hyperacute Guillain-Barré syndrome. *European journal of neurology*, *1*(1), pp.21-27.

Parikh, H., Mehta, M., John F. Butterworth. David C. Mackey, J. D. W., Arya, S., Asthana, V. and Sharma, J. P. (2013) *Clinical vs. bispectral index-guided propofol induction of anesthesia: A comparative study.*, *Saudi journal of anaesthesia*. doi: 10.4103/1658-354X.109819.

Perry, H.E., Wright, R.O., Shannon, M.W. and Woolf, A.D., 1998. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics*, *101*(6), pp.1045-1048.

Plum F and Posner JB (1983). The diagnosis of stupor and coma., Davis,F.A., Philadelphia, 1983

Polderman, K.H., 2008. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *The Lancet*, *371*(9628), pp.1955-1969.

Priručnik, M.S.D., 2014. Posebni prijelomi./on line. *S mreže skinuto*, *7*.

Ravikumar, S., Poysophon, P., Poblete, R. and Kim-Tenser, M. (2016) 'A case of acute motor axonal neuropathy mimicking brain death and review of the literature', *Frontiers in Neurology*, 7(APR), pp. 1–5. doi: 10.3389/fneur.2016.00063.

Reuler, J. B. (2017) 'Hypothermia : Pathophysiology , Clinical Settings , and Management', pp. 519–527.

Rivas, S., Douds, G.L., Ostdahl, R.H. and Harbaugh, K.S., 2008. Fulminant Guillain–Barré syndrome after closed head injury: a potentially reversible cause of an ominous examination.

Sade, R.M., 2011. Brain death, cardiac death, and the dead donor rule. *Journal of the South Carolina Medical Association (1975)*, *107*(4), p.146.

Sade, R. M. and Boan, A. D. (2014) 'The Paradox of the Dead Donor Rule: Increasing Death on the Waiting List'. doi: 10.1080/15265161.2014.925169.

Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G. and Laureys, S., 2009. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC neurology*, *9*(1), p.35.

Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Hustinx, R., Majerus, S., Moonen, G., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.A. and Laureys, S., 2009. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm. *Neurocase*, *15*(4), pp.271-277.

Schneck, S.A., 1980. Brain Death and Prolonged States of Impaired Responsiveness. *Denv. LJ*, *58*, p.609.

Shemie, S. D., Langevin, S. and Farrell, C. (2010) 'Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: Another Confounding Factor in Brain-Death Testing', *Pediatric Neurology*. Elsevier Inc., 42(4), p. 304. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.01.011.

Shetty, A. C., Morris, J. and O'Mahony, P. (2009) 'Akinetic mutism - Not coma', *Age and Ageing*, 38(3), pp. 350–351. doi: 10.1093/ageing/afp005.

Stojkovic, T., Verdin, M., Hurtevent, J.F., Laureau, E., Krivosic-Horber, R. and Vermersch, P., 2001. Guillain-Barré syndrome resembling brainstem death in a patient with brain injury. *Journal of neurology*, *248*(5), pp.430-432.

Sullivan, R., Hodgman, M. J., Kao, L. and Tormoehlen, L. M. (2012) 'Baclofen overdose mimicking brain death', *Clinical Toxicology*, 50(2), pp. 141–144. doi: 10.3109/15563650.2011.654209.

Truog, R.D. and Miller, F.G., 2008. The dead donor rule and organ transplantation. *New England Journal of Medicine*, *359*(7), pp.674-675.

de Tourtchaninoff, M., Hantson, P., Mahieu, P. and Guérit, J. M. (1999) 'Brain death diagnosis in misleading conditions.', *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 92(7), pp. 407–414.

VanDierendonk, D.R. and Dire, D.J., 1999. Baclofen and ethanol ingestion: a case report. *The Journal of emergency medicine*, *17*(6), pp.989-993.

Vargas, F., Hilbert, G., Gruson, D., Valentino, R., Gbikpi-Benissan, G. and Cardinaud, J. P. (2000) 'Fulminant Guillain-Barré syndrome mimicking cerebral death: case report and literature review.', *Intensive care medicine*, 26(5), pp. 623–627.

Wall, G.C., Wasiak, A. and Hicklin, G.A., 2006. An initially unsuspected case of baclofen overdose. *American Journal of Critical Care*, *15*(6), pp.611-613.

Walpoth, B.H., Walpoth-Aslan, B.N., Mattle, H.P., Radanov, B.P., Schroth, G., Schaeffler, L., Fischer, A.P., von Segesser, L. and Althaus, U., 1997. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *New England Journal of Medicine*, *337*(21), pp.1500-1505.

Webb, A. C. and Samuels, O. B. (2011) ‘Reversible brain death after cardiopulmonary arrest and induced hypothermia*’, *Critical Care Medicine*, 39(6), pp. 1538–1542. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182186687.

Weißhaar, G.F., Hoemberg, M., Bender, K., Bangen, U., Herkenrath, P., Eifinger, F., Rothschild, M., Roth, B. and Oberthuer, A., 2012. Baclofen intoxication: a “fun drug” causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature. *European journal of pediatrics*, *171*(10), pp.1541-1547.

Westphal, G. A., Garcia, V. D., De Souza, R. L., Franke, C. A., Vieira, K. D., Birckholz, V. R. Z., Machado, M. C., De Almeida, E. R. B., Machado, F. O., Da Costa Sardinha, L. A., Wanzuita, R., Silvado, C. E. S., Costa, G., Braatz, V., Filho, M. C., Furtado, R., Tannous, L. A., De Albuquerque, A. G. N., Abdala, E., Gon??alves, A. R. R., Pacheco-Moreira, L. F., Dias, F. S., Fernandes, R., Di Giovanni, F., De Carvalho, F. B., Fiorelli, A., Teixeira, C., Feij??, C., Camargo, S. M., Oliveira, N. E. De, David, A. I., Prinz, R. A. D., Herranz, L. B. and Andrade, J. De (2016) ‘Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors’, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. doi: 10.5935/0103-507X.20160049.

Wijdicks, E. F. M. and Cranford, R. E. (2005) ‘Clinical Diagnosis of Prolonged States of Impaired Consciousness in Adults’, *Mayo Clinic Proceedings*, 80(8), pp. 1037–1046. doi: 10.4065/80.8.1037.

Wijdicks, E. F. M., Varelas, P. N., Gronserth, G. S. and Greer, D. M. (2010) ‘Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology’, *Neurology 74*, 8, pp. 1911–1914.

Wijdicks, E.F.M., *Brain Death*, 2. izdanje, Oxford university Press, New York, 2011.

Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja („Narodne novine“, br. 177 / 04)

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. 03. 1993. u Zagrebu, Republici Hrvatskoj. Osnovnu školu i IV. gimnaziju završila sam u Zagrebu. Upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2011. godine. Bila sam demonstratorica na Katedri iz Kliničke propedeutike i članica sam Studentske sekcije za neuroznanost. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.