

# Dijagnostika moždane smrti

---

Petošić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:470216>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Petošić**

**Dijagnostika moždane smrti**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom dr. sc. Tomislava Radočaja i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA:**

AAN = Američka akademija neurologije ( American Academy of Neurology)

ABS = acidobazni status

ADH = antidiuretski hormon

AT = apneja test

BAEP= slušni evocirani potencijali (brainstem auditory evoked potentials)

BD = moždana smrt (brain death)

BQCC = Brain Injury Evaluation Quality Control Center of National Health Commission

CNS = središnji živčani sustav (central nervous system)

CO<sub>2</sub> = ugljikov dioksid

COVID-19= koronavirusna bolest (coronavirus disease)

CPAP-AT = kontinuirano pozitivan tlak u dišnim putevima- apneja test (continuous positive airway pressure- apnea test)

CPD = kardiorespiratorna smrt (cardiorespiratory death)

CT = kompjuterizirana tomografija

CTA= CT angiografija

CVI= cerebrovaskularni inzult

ECMO = ekstrakorporalna membranska oksigenacija

EEG = elektroencefalogram

EKG = elektrokardiogram

ETT = endotrahealni tubus

FiO<sub>2</sub> = frakcija udahnutog kisika

GCS = Glasgow Coma Scale

ICP = intrakranijalni tlak (intracranial pressure)

ICV= unutarnja cerebralna vena (internal cerebral vein)

KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest

MCA-M4= distalni segment srednje cerebralne arterije (cortical segment middle cerebral artery)

MR = magnetna rezonanca

MRA= MR angiografija

n. = živac (lat. nervus)

O<sub>2</sub> = kisik

PaCO<sub>2</sub> = parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi

PaO<sub>2</sub> = parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PEEP = pozitivan tlak na kraju ekspirija (positive end-expiratory pressure)

PET/CT= pozitronska emisijska tomografija

RH = Republika Hrvatska

SAH = subarahnoidalno krvarenje (subarachnoid hemorrhage)

SBP = sistolički tlak (systolic blood pressure)

SSEP= somatosenzorički evocirani potencijali (somatosensory evoked potentials)

TCD = transkranijalni Doppler (Transcranial Doppler)

UDDA = Jedinstveni zakon o utvrđivanju smrti (Uniform Determination of Death Act)

WHO = Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization)

# SADRŽAJ

Sažetak

Abstract

1. Uvod .....	1
2. Povijesni prikaz razvoja koncepta moždane smrti .....	3
3. Epidemiologija, etiologija i patofiziologija moždane smrti .....	5
4. Kriteriji za utvrđivanje moždane smrti .....	8
4.1. Preduvjeti potrebni za dijagnostiku moždane smrti .....	9
4.1.1. Poznat ireverzibilni uzrok kome .....	9
4.1.2. Isključivanje reverzibilnih uzroka kome .....	9
4.2. Klinička dijagnoza moždane smrti .....	11
4.2.1. Duboka koma .....	11
4.2.2. Gubitak refleksa moždanog debla.....	12
4.2.2.1. Reaktivnost zjenica na svjetlo .....	13
4.2.2.2. Kornealni refleks .....	13
4.2.2.3. Reakcija na bolni podražaj u području inervacije trigeminalnog živca .....	14
4.2.2.4. Okulocefalični refleks .....	14
4.2.2.5. Okulovestibularni refleks .....	15
4.2.2.6. Faringealni i trahealni refleks .....	16
4.2.2.7. Atonija muskulature .....	16
4.2.2.8. Atropinski test .....	17
4.2.3. Apneja test .....	18
4.2.3.1. Preduvjeti .....	18

4.2.3.2. Postupak .....	19
4.2.3.3. Komplikacije .....	22
4.3. Paraklinički testovi .....	22
4.3.1. Selektivna panangiografija mozga .....	24
4.3.2. Transkranijska Doppler sonografija .....	24
4.3.3. Perfuzijska radionuklearna scintigrafija .....	26
4.3.4. CT angiografija .....	27
4.3.5. Perfuzijski CT .....	28
4.3.6. MR angiografija .....	29
4.3.7. Pozitronska emisijska tomografija .....	29
4.3.8. Elektroencefalogram .....	30
4.3.9. Evocirani moždani potencijali .....	31
4.4. Proglašenje moždane smrti .....	32
5. Dijagnostika moždane smrti u djece .....	34
6. Dijagnostika moždane smrti u pacijenata s COVID-19 infekcijom .....	35
7. Zaključak .....	36
8. Zahvale .....	37
9. Popis literature .....	38
10. Životopis .....	43

# SAŽETAK

Naslov rada: Dijagnostika moždane smrti

Autor: Klara Petošić

Moždana smrt predstavlja trajni gubitak svijesti te ireverzibilnu disfunkciju mozga i moždanog debla. Čini 1-2% svih smrti. Moždano mrtvi pacijenti najbolji su kandidati za donore organa stoga je vrlo bitno poznavati postupak dijagnosticiranja moždane smrti.

Postupak utvrđivanja moždane smrti može započeti samo ako je utvrđen i objektivno dokumentiran ireverzibilni uzrok kome. Reverzibilni uzroci kome koji mogu oponašati moždanu smrt moraju biti isključeni.

Moždana smrt predstavlja prvenstveno kliničku dijagnozu. Fizikalnim pregledom utvrđuju se klinički znakovi moždane smrti. Potrebno je zadovoljiti tri klinička kriterija: duboka koma, odsutnost refleksa moždanog debla i pozitivan apneja test. Moždano mrtvi pacijenti u dubokoj komi imaju GCS 3. Svi refleksi moždanog debla su odsutni. Ispituje se: reaktivnost zjenica na svjetlo, kornealni refleks, reakcija na bolni podražaj u području inervacije trigeminalnog živca, okulocefalični i okulovestibularni refleks, faringealni i trahealni refleks, atonija muskulature te atropinski test. Apneja test neće potaknuti spontanu respiratornu aktivnost. Test se smatra pozitivnim ako PaCO<sub>2</sub> postane veći od 60mmHg ili se PaCO<sub>2</sub> povisi za 20mmHg na referentnu vrijednost.

Fizikalni pregled uputno je dopuniti minimalno jednim potvrdnim parakliničkim testom, pogotovo ako postoji sumnja u kliničku dijagnozu moždane smrti. Najčešće se izvode EEG, evocirani moždani potencijali, angiografija mozga i transkranijalna Doppler sonografija.

Moždana smrt proglašava se nakon dva uzastopna fizikalna pregleda. Preglede obavlja povjerenstvo sastavljano od minimalno dva liječnika specijalista. Daljnji dijagnostički i terapijski postupci su neprikladni i nepotrebni nakon proglašenja moždane smrti. Jedinu iznimku čine darovatelji dijelova tijela za transplantaciju.

Ključne riječi: moždana smrt, dijagnostika moždane smrti, refleksi moždanog debla, apneja test, paraklinički testovi



# ABSTRACT

Title: Diagnosis of brain death

Author: Klara Petošić

Brain death is defined as a permanent loss of consciousness and irreversible dysfunction of the brain and the brainstem. It is diagnosed in 1-2% of all deaths. Brain-dead patients are the best candidates for organ transplantation so it is very important to know the procedure of brain death diagnosis.

Irreversible cause of coma must be identified and objectively documented to start the process of brain death determination. Reversible causes of coma that may mimic brain death must be ruled out.

Brain death is primarily a clinical diagnosis. Physical examination reveals clinical signs of brain death. Three clinical criteria need to be met: deep coma, absence of brainstem reflexes and positive apnea test. Brain-dead patients are in deep coma when the Glasgow Coma score is 3. Secondly, all brainstem reflexes are absent. The following reflexes are examined: pupillary response to light, corneal reflex, facial movement in response to noxious stimuli, oculoccephalic and oculovestibular reflexes, gag and reflexes, muscular atonia and atropine test. Apnea test includes absence of spontaneous respiratory efforts. The test is considered positive if PaCO<sub>2</sub> becomes greater than 60mmHg or PaCO<sub>2</sub> rises by 20 mmHg above baseline.

At least one ancillary test is recommended to overcome any doubt about the accuracy of a clinical diagnosis of brain death. The most commonly performed ancillary tests are EEG, multimodal evoked potentials, brain angiography and transcranial Doppler sonography.

The two examinations must be performed by at least two specialists. Further diagnostic and therapeutic procedures are inappropriate and unnecessary after declaring brain death. The only exception for maintaining life support is to preserve organs for transplantation.

Keywords: brain death, diagnosis of brain death, brainstem reflexes, apnea test, ancillary tests

# 1. UVOD

Definicija smrti mijenjala se kroz povijest. Prvotno, smrt se definirala kao ireverzibilni gubitak kardiorespiratorne funkcije (kardiorespiratorni arrest). Razvojem intenzivnih bolničkih jedinica dolazi do „oporavljanja umrlih“ te potrebe za redefiniranjem smrti i uvođenjem pojma moždana smrt (BD). Pojava mehaničke ventilacije spriječila je progresiju respiratorne insuficijencije u smrt dok je pojava defibrilatora i modernijih kardiokirurških tehnika spriječila progresiju srčane insuficijencije u smrt. Također, dolazi i do razvoja transplantacijske kirurgije. Budući da su moždano mrtve osobe najbolji kandidati za donore organa, pojavile su se etičke i legalne dileme oko procesa proglašenja BD-a. Posljedično, javila se potreba za definiranjem jasnih smjernica oko utvrđivanja same smrti (1).

Harvard Medical School ad hoc povjerenstvo objavilo je definiciju moždane smrti 1968. godine. Moždana smrt morala je ispunjavati sljedeće kriterije: 1) prisutnost kome, arefleksije i izostanak spontanih pokreta duže od jednog sata, 2) izostanak spontanog disanja nakon odvajanja od mehaničke ventilacije, 3) izoelektrični elektroencefalogram (EEG). Također, moralo se isključiti postojanje hipotermije ( $<32^{\circ}\text{C}$ ) i depresora središnjeg živčanog sustava (CNS) prije postavljanja dijagnoze BD-a (2).

American Academy of Neurology (AAN) objavila je praktične smjernice za utvrđivanje BD-a 1995. Iste je dopunila 2010. godine (3,4). Smjernica detaljnije opisuje kliničke kriterije potrebne za dijagnozu BD-a. Dokumenti označavaju BD kao nepovratni prestanak svih funkcija mozga i moždanog debla. Moždana smrt određuje se trima kriterijima: prisutnost ireverzibilne kome, odsutnost refleksa moždanog debla i apneja. U odnosu na ranije smjernice, 2010. godine AAN je predložila određene vrste parakliničkih testova kao pomoć u dijagnozi. Detaljnije je opisala i postupak testiranja svih refleksa produžene moždine te način izvođenja apneja testa (3). Upravo je ovaj dokument postao temeljem mnogih nacionalnih protokola za utvrđivanje BD-a, pa tako i u Republici Hrvatskoj (RH).

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) objavila je službenu definiciju smrti 2014. godine. Smrt označava kao trajni gubitak svijesti i svih funkcija moždanog debla dok gubitak moždane funkcije nastaje uslijed trajnog prestanka cerebrovaskularne cirkulacije ili katastrofalne ozljede mozga (5). Drugim riječima, koncept moždane smrti je i službeno izjednačen s konceptom kardiorespiratorne smrti u svim članicama istoimene organizacije.

Iako je definicija moždane smrti prisutna već preko stotinu godina, laici ju često ne prihvaćaju. Negativni stav društva prema shvaćanju moždane smrti te prihvaćanju njene definicije ima izravan utjecaj na niže stope transplantacije organa na globalnoj razini. Temeljni razlozi njihovog neprihvatanja čine neznanje i nerazumijevanje problematike te društvene i religijske okolnosti (6,7), kao i nedostatak konsenzusa oko utvrđivanja dijagnoze u svijetu (8). Također, veliki postotak studenata medicinskih fakulteta i značajan broj mladih liječnika često nema ni osnovna znanja o BD-u (9,10).

Upravo me spomenuti manjak svijesti i znanja o moždanoj smrti motivirao da se dublje posvetim njenom istraživanju u sklopu ovog diplomskog rada. Cilj preglednog rada jest obuhvaćanje i prikazivanje najnovijih spoznaja na području dijagnostike moždane smrti. Dotaknut će se i srodnih tema važnih za razumijevanje moždane smrti poput povijesnog prikaza moždane smrti, etiopatogeneze BD-a, posebnosti u dijagnosticiranju moždane smrti u pedijatrijskoj populaciji i COVID-19 pozitivnih pacijenata.

## 2. POVIJESNI PRIKAZ RAZVOJA KONCEPTA MOŽDANE SMRTI

Francuski liječnici, Mollaret i Goulon, prvi su opisali koncept moždane smrti 1959. godine. Oni su u terminologiju medicinske znanosti uveli pojam „*le coma dépassé*“ (stanje iznad kome) koji su koristili za opisivanje pacijenta s ireverzibilnim oštećenjima mozga na mehaničkom respiratoru (11).

Koncept moždane smrti stavljen je u središte medicinskog zanimanja 1968. godine. Tada je Harvard Medical School ad hoc povjerenstvo opisalo BD kao potpuni gubitak svih moždanih funkcija (koma, arefleksija, apneja i potpuna nepokretnost uz izoelektrični nalaz EEG-a i odsustvo hipotermije i depresora CNS-a) (2).

Daljnji razvoj koncepta uzrokovao je značajne razlike u kriterijima određivanja BD-a. Naime, Ujedinjeno Kraljevstvo je usvojilo koncept u kojemu se BD označava kao gubitak svih funkcija produžene moždine (*lat. medulla oblongata*) 1976. godine (12). Drugim riječima, za proglašenje BD-a nije bilo potrebno utvrditi disfunkciju cijelog mozga već samo disfunkciju produžene moždine. Glavna prednost ovog koncepta počiva na činjenici kako su glavne vitalne funkcije (centar za disanje, centar za regulaciju krvnog tlaka i srčane frekvencije) smještene upravo u produženoj moždini. U takvim kriterijima EEG ne mora nužno biti izoelektričan budući da, u trenutku pretrage, može postojati električna aktivnost u dijelovima kore mozga. Također, potrebno je klinički procijeniti odsutnost refleksa vezanih samo uz produženu moždinu (13). Takva diskrepancija oko temeljnih kriterija za određivanje BD-a dovela je do nepovjerenja u zdravstvene institucije i potrebe za daljnjim razvijanjem smjernica.

Godine 1980. objavljen je dokument „Uniform Determination of Death Act“ (UDDA) s ciljem uspostavljanja pravne i ujednačene definicije smrti u svim savezima američkim državama. Dokument je pružio pravnu osnovu za utvrđivanje smrti prema neurološkim kriterijima. U skladu s njim, pojedinac je legalno mrtav u slučaju gubitka funkcije cijelog mozga, uključujući i produženu moždinu. Američki koncept izjednačavao je smrt s disfunkcijom cijelog mozga dok je britanski koncept izjednačavao smrt s disfunkcijom produžene moždine. Također, UDDA dokument navodi kako je disfunkcija mozga utvrđena „prihvatljivim medicinskim standardima“ bez sažetijeg objašnjenja na što se navedeno zapravo odnosi. Ta sintagma predstavljat će osnovu za razvoj daljnjih smjernica koje će detaljnije objasniti kriterije potrebne za dijagnozu BD-a (8).

Američka akademija neurologije objavila je smjernice za utvrđivanje BD-a 1995. godine. Smjernice sadržavaju detaljan opis izvođenja apneja testa te kliničkih testova potrebnih za utvrđivanje refleksa produžene moždine. Također, AAN predlaže izvođenje potvrdnih parakliničkih testova, uključujući: selektivnu angiografiju mozga, EEG, transkranijalnu doppler sonografiju (TCD sonografija), evocirane moždane potencijale i perfuzijsku radionuklidnu scintigrafiju (3).

Novo izdanje smjernica objavljeno je 2010. godine. Smjernice sadržavaju uniformirane obrasce koji se popunjavaju za vrijeme izvođenja dijagnostike BD-a. U odnosu na ranije izdanje, apneja test opisan je detaljnije. Dodatno, evocirani moždani potencijali izbačeni su iz preporučenih parakliničkih testova (4). Trenutno su AAN smjernice iz 2010. najobuhvatnije smjernice te ih većina zemalja koristi u svojim nacionalnim protokolima.

Nesrazmjerni kriteriji temeljeni na disfunkciji produžene moždine i kriteriji temeljeni na disfunkciji cijelog mozga ne smije postojati. Stoga bi u narednim godinama cilj medicine trebao biti usmjeren na postizanje uniformiranosti kriterija u cijelom svijetu (13).

### **3. EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA MOŽDANE SMRTI**

#### **EPIDEMIOLOGIJA**

Moždana smrt čini 1-2% svih smrti (14,15). Udio BD-a u ukupnom broju smrti izrazito raste na odjelima intenzivnih jedinica te iznosi 15% (16). Razlog tome jesu velike brojke životno ugroženih pacijenata koji često imaju primarnu ili sekundarnu ozljedu mozga.

Istraživanje Seifija i sur. utvrdilo je da pacijenti s dijagnozom moždane smrti imaju  $48 \pm 21$  godina dok pacijenti s dijagnozom kardiorespiratorne smrti imaju  $70 \pm 19$  godina što znači da pacijenti s BD umiru relativno mlađi (14).

Traumatske ozljeda mozga te intrakranijalno krvarenje ( subarahnoidalno krvarenje (SAH) i intracerebralno krvarenje) najčešći su uzroci moždane smrti. Trauma mozga više nije vodeći uzrok BD-a. Glavni razlog tome jest opadanje prevalencije prometnih nesreća (npr. implementacija preventivnih mjera poput obaveznog nošenja kacige i vezanja pojasa u vožnji, ograničavanja brzine vožnje i slično) te poboljšanje uvjeta intenzivnog liječenja. Cerebrovaskularni inzult (CVI) postavo je glavni uzrok BD-a u većini europskih zemalja (16). Traumatske ozljede mozga i CVI objašnjavaju prisutnost značajne razlike u dobi između dijagnoza BD-a i CPD-a budući da je prevalencija istih veća u mlađih osoba.

Dijagnoza BD bilježi uzlazni trend. Seifi i sur. navode kako postoji više razloga za takav porast, uključujući bolju edukaciju osoblja i specifikaciju protokola za utvrđivanje BD, tehnološki napredak dijagnostike te razvoj transplantacijske medicine (14).

#### **ETIOLOGIJA**

Moždana smrt posljedica je intrakranijalnih ili ekstrakranijalnih zbivanja.

Intrakranijalni uzroci BD-a klasificiraju se kao globalni (npr. difuzni cerebralni edem) ili lokalizirani (npr. CVI) te ishemični (npr. tromboza arterije koja dovodi do CVI) ili hemoragijski

(npr. SAH). U odraslih najčešći uzrok intrakranijalnih ozljeda jesu traumatske ozljede mozga i SAH dok su u djece najčešće namjerne traumatske ozljede.

Najčešći ekstrakranijalni uzrok BD-a jest kardiorespiratorni arrest u kojem nije provedena kvalitetna reanimacija. Arrest će dovesti do hipoperfuzije te posljedične ishemije i smrti mozga. Ostali uzroci su utapanje i mehaničke asfiksije (13,17).

## **PATOFIZIOLOGIJA**

Neovisno o uzroku BD-a, patofiziološka zbivanja uglavnom su slična. Trauma mozga, hemoragija ili ishemija pokrenut će kaskadu događaja koja će rezultirati edemom mozga. Budući da je mozak okružen fiksnim kostima lubanje, već i manji edem dovest će do značajnog porasta intrakranijalnog tlaka (ICP) (17,18).

Za perfuziju mozga vrijede zakoni fizike i formula:

Perfuzijski tlak mozga= srednji arterijski tlak- intrakranijalni tlak.

Kada ICP postane veći od srednjeg arterijskog tlaka nastat će hipoperfuzija mozga te posljedična hipooksigenacija i ishemija tkiva. Također, visoki ICP uzrokovat će fatalnu transtentorijalnu i tonzilarnu hernijaciju moždanog debla (*lat. truncus encephalicus*) kroz veliki lubanjski otvor (*lat. foramen magnum*) (17).

Patohistološka verifikacija mozga u BD pacijenata ukazuje na različiti stupanj ishemije neurona. Strukture kore mozga te bazalni gangliji najosjetljiviji su na anoksiju, a potom slijede strukture moždanog debla i talamus (17).

Ishemija tkiva širi se u rostrokaudalnom smjeru uzrokujući karakteristične kliničke slike u različitim etapama progresije BD-a. Ishemija mosta (*lat. pons*) izazvat će istovremenu stimulaciju simpatikusa i vagalnog živca (*lat n.vagus*) što će dovesti do reakcije poznate pod nazivom „Cushing response“. Klinička slika očitovat će se iregularnom frekvencijom disanja, hipertenzijom te bradikardijom. Nakon toga, uslijedit će ishemija hipofize (*lat. glandula pituitaris*) i hipotalamusa što će dovesti do disfunkcije lučenja endokrinih hormona iz istoimenih žlijezda. Na posljertku, nastupa ishemija produžene moždine te posljedična disfunkcija jezgre vagalnog živca i simpatička oluja. Dolazi do višestrukog povećanja razina

katekolamina u krvi koja će se očitovati kliničkom slikom hipertenzije, tahikardije i subendokardijalne ishemije (18).

Nastupanjem BD-a dolazi do razvoja mnogih patoloških procesa koji ukazuju na disfunkciju bitnih dijelova mozga. Essien i sur. navode da je u takvih pacijenata najčešće prisutna hipotenzija (91%) koja zahtijeva primjenu vazopresora. Zatim, po redu slijede: trombocitopenija i acidoza, hipotermija uzrokovana disfunkcijom centra za regulaciju tjelesne temperature u hipotalamusu i odsustvom spontanih pokreta mišića, dijabetes insipidus (50%) uzrokovan prestankom lučenja antidiuretskog hormona (ADH) iz neurohipofize (19).



## 4. KRITERIJI ZA UTVRĐIVANJE MOŽDANE SMRTI

Moždana smrt označava ireverzibilan gubitak moždane funkcije. Proces utvrđivanja BD-a dijeli se na tri značajna koraka.

Prvi korak zahtijeva prisutnost svih preduvjeta potrebnih za provedbu protokola utvrđivanja BD-a. Preduvjeti sadrže dva aspekta. Poremećaj mozga mora biti fatalan i ireverzibilan, a uzrok mora biti poznat. Objektivizacija moždane funkcije uglavnom se provodi slikovnom dijagnostikom. Također, prije započinjanja protokola, određeni vitalni i laboratorijski parametri moraju biti unutar referentnih vrijednosti ( tlak  $\geq 100$  mmHg, temperatura  $\geq 35^{\circ}\text{C}$ , vrijednosti elektrolita, acidobaznog status i endokrinih hormona bez osobitosti). Sedativi i miorelaksansi ne smiju biti prisutni u organizmu (20).

Drugi korak odnosi se na klinički pregled pacijenta. Pregled ima tri cilja. Kliničar mora dokazati prisutnost kome, odsutnost svih refleksa moždanog debla i apneja test mora biti pozitivan.

Provedba trećeg koraka može biti obavezna, opcionalna ili nepotrebna, ovisno o nacionalnim protokolima pojedinih država. Treći korak odnosi se na parakliničke dijagnostičke testove. Testovi bilježe odsutnost intrakranijalnog krvnog protoka ( npr. angiografija, TCD sonografija) ili odsutnost električne moždane aktivnosti ( npr. EEG) (20).

Smjernice AAN navode kako se utvrđivanje BD-a prvenstveno temelji na kliničkim testovima. Klinička dijagnoza BD-a podrazumijeva zadovoljenje kriterija duboke kome, odsutnost refleksa moždanog debla i odsutnost spontane respiracije. Dijagnozu je potrebno dopuniti parakliničkim testovima samo ako kliničar nije mogao provesti sve korake kliničke dijagnostike na odgovarajući način (4). Nasuprot tome, u smjernicama “Criteria and practical guidance for determination of brain death in adults” koje je objavio „Brain Injury Evaluation Quality Control Center of National Health Commission“ (BQCC), preporuča se kliničku dijagnozu dopuniti s barem 2 od 3 paraklinička testa (20).

U sljedećim podnaslovima mogu se pronaći detaljne smjernice za dijagnostiku BD-a. Kriteriji se temelje na Pravilniku o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja, AAN smjernicama iz 2010. i BQCC smjernicama (2. izdanje) (4,21,22).

## **4.1. Preuvjeti potrebni za dijagnostiku moždane smrti**

### **4.1.1. Poznat ireverzibilni uzrok kome**

Etiopatogeneza BD-a mora biti poznata i dokazana kao ireverzibilna u literaturi. Primjerice, imamo li pacijenta s nepoznatim uzrokom kome, nećemo moći proglasiti BD budući da početni kriterij nije zadovoljen. Uzrok kome uglavnom se dokazuje neuroslikovnim dijagnostičkim metodama (kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR)). Ponekad ćemo morati upotrijebiti dodatne dijagnostičke metode u traganju za etiologijom. Primjerice, lumbalna punkcija te laboratorijska pretraga likvora i krvi neizostavna je u slučaju meningoencefalitisa ili Guillain-Barreova sindroma (4,16).

### **4.1.2. Isključivanje reverzibilnih uzroka kome**

Kliničar mora napraviti pouzdan neurološki pregled za dijagnozu BD-a, pri čemu određeni uvjeti moraju biti zadovoljeni.

Rektalna temperatura tijela mora iznositi  $\geq 36^{\circ}\text{C}$ . Smatra se da tijelo temperature  $< 32^{\circ}\text{C}$  gubi reflekse moždanog debla i čini pregled nepouzdanim. Za postizanje optimalne tjelesne temperature najčešće se koriste deke i pokrivači. Posebna pozornost mora se pridati pacijentima koji su dugo bili hipotermični, npr. pri utapanju ili primjeni terapijske hipotermije (13,16).

Pacijent mora biti hemodinamski stabilan. Potrebno je osigurati adekvatnu oksigenaciju i euvolemiju. Sistolički tlak mora biti  $\geq 100$  mmHg sa srednjim arterijskim tlakom  $\geq 65$  mmHg. U slučaju nižih vrijednosti tlakova, indicirana je primjena vazopresora (16,17).

Elektrolitski, acidobazni i teški endokrini poremećaji (npr. hepatička, uremička, hipoglikemijska ili hiperglikemijska encefalopatija) moraju biti isključeni. Jedini izuzetak čini teška refraktorna hipernatrijemija koja ne isključuje dijagnozu BD-a ako hipernatrijemija nije jedini uzrok kome (13,21,23).

Kliničar mora isključiti mogućnost intoksikacije depresorima CNS-a (npr. opioidi, benzodiazepini, barbiturati, etilni alkohol, triciklički antidepresivi, litij, antipsihotici, ugljikov monoksid itd.). Mogućnost predoziranja isključuje se rutinskim probirnim testiranjem na određene supstance u plazmi. Kada bismo testirali svaku osobu na sve supstance koje bi mogle oponašati BD, cijena pretrage bila bi previsoka i bila bi neisplativa. Upravo radi toga, mjere se plazmatske koncentracije samo najčešćih tvari. Ako konzumirana supstanca bude u

terapeutskom rasponu, možemo nastaviti s protokolom za dijagnostiku BD-a. Preporuča se pričekati vremenski period od minimalno pet poluživota tvari ako znamo kojom se supstancom pacijent predozirao, ali nam nije dostupna metoda određivanja njene plazmatske koncentracije. U slučaju smanjene jetrene ili bubrežne funkcije, vrijeme čekanja mora biti duže, ali ono nije precizno definirano u dostupnoj literaturi. Ako postoji sumnja da se pacijent otrovao nepoznatom supstancom, preporuča se produženje observacijskog perioda na 48 sati kako bi se moglo utvrditi je li došlo do ikakve promjene u neurološkom statusu. Također, depresori CNS-a utječu na EEG nalaz pa je, u slučajevima predoziranja, uputno koristiti parakliničke testove koji detektiraju intrakranijalni krvni protok. Antidot za opioide jest nalokson, dok je flumazenil antidot za benzodiazepine (13,16).

Neuromuskularni blokatori uzrokuju mišićnu slabost. Shodno tome, ne smiju biti prisutni u organizmu. Mora proteći period od minimalno pet poluživota lijeka u slučaju njihove ranije primjene. Ako je primjena neuromuskularnih blokatora bila neophodna, dopušteno je koristiti uređaj za perifernu stimulaciju ulnarnog živca za očitovanje električne aktivnosti mišića (17,24).

Određene neurološke kliničke slike mogu djelomično simulirati BD stoga se na diferencijalnu dijagnozu istih mora obratiti posebna pozornost. Locked-in sindrom i vegetativno stanje su prototipi ireverzibilnih stanja koja se ne smiju zamijeniti s BD (16).

Locked-in sindrom predstavlja stanje očuvane svijesti uz nemogućnost mimike, pomicanja tijela, govora ili komunikacije osim kodiranim pokretima očiju. Nastaje uslijed akutne okluzije bazilarne arterije (25).

Vegetativno stanje je produljeno stanje poremećaja svijesti uz očuvanu budnost bez ikakve spoznaje o okolini. Nastaje uslijed difuznog oštećenja moždanih hemisfera s očuvanjem međumozga (*lat. diencefalon*) i moždanog debla (26). U takvim slučajevima, prisutnost spontanog pokreta ili disanja ili bilo koja naznaka svijesti ključni su događaji potrebni za isključenje BD-a kao potencijalne dijagnoze.

Guillain-Barreov sindrom akutni je uzlazni polineuritis koji zahvaća kranijalne i periferne živce. Težak oblik sindroma prototip je reverzibilnog neurološkog stanja koji se ne smije zamijeniti s BD (16).

## 4.2. Klinička dijagnoza moždane smrti

Kriteriji kliničkog pregleda potrebni za dijagnozu BD-a:

1. duboka koma (GCS 3),
2. refleksi moždanog debla moraju biti odsutni,
3. apneja test ne smije potaknuti spontanu respiratornu aktivnost (4).

### 4.2.1. Duboka koma

Kvantitativno stanje svijesti određuje se pomoću Glasgow Coma Scale (GCS). GCS predstavlja vrijedan sustav bodovanja, s rasponom bodova od 3 do 15 (tablica 1.). Zasnovan je na budnosti (otvaranje očiju) te najboljem verbalnom i motoričkom odgovoru. Zbroj <8 smatra se komom. Stanje duboke kome označeno je s GCS=3 (27,28).

**tablica 1. Glasgow Coma Scale (GCS)** (prema MSD priručnik dijagnostike i terapije: Traumatska ozljeda mozga, <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ozljede-i-trovanja/traumatska-ozljeda-mozga>) (28)

PARAMETAR	ODGOVOR	BODOVI
otvaranje očiju	Spontano	4
	na verbalnu naredbu	3
	na bolni podražaj	2
	nije prisutno	1
Govor	Orijentiran	5
	Konfuzan	4
	neprijemljen, riječi se razabiru	3
	Nerazumljiv	2
	nije prisutan	1
Motorika	prati naredbe	6
	lokalizira bolni podražaj	5
	odmiče se od bolnog podražaja	4
	dekortikacijski odgovor	3
	decerebracijski odgovor	2
	nije prisutan	1

Utvrđivanje GCS uglavnom se provodi izazivanjem izrazito bolnog podražaja (npr. palcem čvrsto pritisnemo na supraorbitalnu incizuru ili nokatnu ploču). U slučaju duboke kome, motorički i senzorički odgovor bit će odsutan (21).

#### **4.2.2. Gubitak refleksa moždanog debla**

Testiranje refleksa moždanog debla potrebno je provoditi tijekom adekvatne mehaničke ventilacije. Preporučeno je ventilirati pacijenta frakcijom udahnutog kisika ( $FiO_2$ ) od 100% uz održavanje normokapnije 15-30 minuta prije početka pregleda. Uzglavlje kreveta potrebno je podignut za 30°. Također, potrebno je provesti inspekciju zvučnog kanala i bubnjića kako bi se isključilo postojanje cerumena ili rupture membrane koji bi doveli u pitanje relevantnost izvođenja okulovestibularnog refleksa. Ako u zvučnom kanalu pronađemo krv, ugrušak ili prekid kontinuiteta sluznice ili kosti kanala, postoji velika vjerojatnost da je došlo do frakture temporalne kosti. Fragmenti kosti mogu oštetiti kontinuitet facijalnog i vestibularnog živca. Tu informaciju moramo koristiti s dozom opreza pri donošenju zaključaka o rezultatu testiranja pokretnosti facijalnih mišića ili vestibularnih refleksa jer bi moždano deblo moglo biti teoretski očuvano, a istoimeni refleksi negativni (16).

Prema „Pravilnik o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja“ kliničkim pregledom utvrđuju se klinički znakovi smrti mozga. Testira se:

1. odsutnost reakcije zjenica na svjetlo,
2. odsutnost kornealnoga refleksa,
3. odsutnost reakcije na bolni podražaj u području inervacije živca n. trigeminusa,
4. odsutnost okulocefalnih refleksa,
5. odsutnost okulovestibularnih refleksa,
6. odsutnost faringealnoga refleksa,
7. odsutnost trahealnog refleksa,
8. atonija muskulature,
9. atropinski test,
10. odsutnost spontanoga disanja pri apneja testu (22).

#### 4.2.2.1. Reaktivnost zjenica na svjetlo

U refleksu reakcije zjenica na osvjetljenje uključen je očni živac (*lat. nervus (n.) ocularis*) kao aferentni i okulomotorni živac (*lat. n. oculomotorius*) kao eferentni živac. Jezgre istoimenih živaca smještene su u srednjem mozgu (*lat. mesencephalon*). Kod zdravih osoba, osvjetljenjem oka doći će do konstrikcije ipsilateralne i kontralateralne zjenice (zjenice urednih reakcija na svjetlost i konsenzualnih reakcija). Nalaz u moždano mrtvih ukazuje na fiksirane, nereaktivne zjenice srednje veličine (promjer 4-6 mm). Zjenice zaostaju u položaju srednje veličine zbog istovremenih oštećenja jezgara simpatičkih (*lat. nucleus cervicalis superior*) i parasimpatičkih živaca (*lat. nucleus Edinger-Westphal*). U slučaju midrijatičnih zjenica (promjer 6-9 mm), BD se ne smije isključiti jer simpatička jezgra može ostati intaktna budući da se ne nalazi u samom mozgu. Miotične zjenice (pontine) nespojive su s dijagnozom BD-a jer ukazuju na očuvanost Edinger- Westphalove jezgre koja se nalazi u mozgu. Najvažniji nalaz zjenica u BD-u zapravo čini fiksiranost i nereaktivnost zjenica na osvjetljenje, a veličina zjenica razmatra se s oprezom (24,29).

Istraživanje Sagishima i Kinoshita potvrdilo je da promjer zjenice  $\geq 4$  mm predstavlja razuman kriterij za BD, neovisno o uzroku (30).

Ispitivanje refleksa izvodi se na način da liječnik osvijetli otvoreno oko prikladnim izvorom svjetla (npr. džepna svjetiljka) te promatra reakciju zjenice. Prvo obasjava jedno oko i prati reakciju ipsilateralne zjenice (direktna reaktivnost zjenice). Zatim isti postupak čini na drugom oku. Nakon toga, opet obasjava prvo oko te prati reakciju kontralateralne zjenice (indirektna reaktivnost zjenice ili konsenzualna reakcija). Zatim isti postupak čini na drugom oku. Svaka zjenica trebala bi se pažljivo promatrati minimalno jednu minutu kako bi se dalo vremena da i spora reakcija postane uočljiva (21,24).

Očne bolesti i složene ozljede lica i glave mogu negativno utjecati na nalaz pa se takvi rezultati moraju razmatrati s oprezom (21).

#### 4.2.2.2. Kornealni refleks

Kornealni refleks čine trigeminalni živac (*lat. n. trigeminus*) kao aferentni i facijalni živac (*lat. n. facialis*) kao eferentni živac. Jezgre obaju živaca smještene su u mostu (*lat. pons*). Uredan kornealni refleks prikazuje se kao bilateralno treptanje nakon podražaja same rožnice.

Kornealni refleks smatra se odsutnim u slučaju izostanka bilateralnog ili unilateralnog treptanja ili suženja oka (21).

Kliničar podiže vjeđu i lagano dotakne periferni dio rožnice vatom na vrhu štapića. Cilj je promatrati hoće li doći do treptaja ipsilateralnog oka. Istu proceduru ponavlja i na drugom oku. Ne preporuča se vatom dirati centralni dio rožnice jer postoji mogućnost oštećenja centralnog vida uslijed zamućenja rožnice. Alternativa korištenju vate jest kapanje fiziološke otopine u oko.

Edem, sušenje oka, teška trauma lica ili glave, bolesti facijalnog živca ili bolesti koje utječu na periokularne mišiće mogli bi učiniti nalaz kornealnog refleksa nerelevantnim u procesu dijagnostike BD-a (16,21).

#### **4.2.2.3. Reakcija na bolni podražaj u području inervacije trigeminalnog živca**

Trigeminalni živac (*lat. n. trigeminus*) sastoji se od somatskih aferentnih vlakana koja inerviraju cijelo lice putem oftalmičkog, maksilarnog i mandibularnog živca (*lat. n. ophthalmicus, n. maxillaris i n. mandibularis*). Općenito, snažan pritisak na supraorbitalni luk ili temporomandibularni zglob izaziva bolnu reakciju i refleksnu promjenu tonusa mimične muskulature lica. U moždano mrtvih pacijenata takva reakcija izostaje. Također, pritisak na nokatnu ploču ili bolna stimulacija dijelova tijela (udovi, vrat, prsa, abdomen) neće dovesti do nikakve reakcije ili grimase na licu takvog pacijenta (16).

#### **4.2.2.4. Okulocefalični refleks**

U okulocefaličnom refleksu uključen je vestibulokohlearni živac (*lat. n. vestibulocohlearis*) kao aferentni krak. Okulomotorni živac i živac odmicač (*lat. n. oculomotorius i n. abducens*) čine eferentni krak refleksnog luka. Jezgre istoimenih živaca nalaze se u moždanom deblu, a koordinirani horizontalni pokreti očiju rezultat su integriranosti medijalnog longitudinalnog fascikula (*lat. fasciculus longitudinalis medialis*). U slučaju prisutnosti refleksa, rotacija glave u jednu stranu dovest će do pomicanja očiju u suprotnu stranu (npr. rotacija glave u lijevu stranu dovest će do adukcije lijevog i abdukcije desnog oka). Očne jabučice ostat će fiksirane i nepomične pri izostanku okulocefaličnog refleksa (24).

Kliničar primi glavu pacijenta dižući palčevima vjeđe. Naglo zarotira glavu u jednu stranu te zatim promatra odgovor očne jabučice. Istu proceduru ponovi i na drugoj strani. U moždano mrtvih pacijenata očne jabučice neće se pomicati na suprotnu stranu od smjera rotacije glave (21).

Testiranje refleksa ne smije se vršiti u pacijenata koji imaju ozljedu cervikalnog dijela kralježnice zbog opasnosti od ozljede kralježničke moždine. Također, teške traume glave mogu dovesti do prekida kontinuiteta eferentnih živaca i posljedične nemogućnosti pomicanja ekstraokularnih mišića (21).

#### **4.2.2.5. Okulovestibularni refleks**

Okulovestibularni refleks čine vestibularni živac (*lat. n. vestibulocohlearis*) kao aferentni i okulomotorni, trohlearni i živac odmicač (*lat. n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens*) kao eferentni živci. Jezgre živaca smještene su u mostu i produženoj moždini. Uredan refleks prikazuje se kao tonička devijacija očne jabučice u suprotnom smjeru od uha u koje je ranije aplicirana hladna voda (npr. apliciranje hladne vode u lijevo uho dovest će do konjugirane toničke devijacije ili nistagmusa očnih jabučica u desnu stranu). Bilo kakav pomak očiju, bio on konjugiran ili nekonjugiran, isključuje dijagnozu BD-a. Oči će ostati nepomične pri aplikaciji vode u oba uha u odsutnom okulovestibularnom refleksu (24).

Kliničar mora otoskopirati oba uha prije samog testiranja refleksa. Izvođenje testa je kontraindicirano u slučaju perforacije bubnjića ili bilo kakvog traumatskog oštećenja zvukovoda. Zvukovodi moraju biti potpuno prohodni te je uputno ukloniti sav cerumen ili ugruške. Pacijentu se podiže uzglavlje kreveta za 30° u odnosu na horizontalni položaj. U injekciju se navlači 20-ak mililitara hladne vode (temperature 0-4°C) koja se zatim aplicira u jedno uho. Asistent drži otvorene oči pacijentu za to vrijeme. Uputno je promatrati potencijalnu reakciju očiju jednu minutu te pričekati pet minuta do ponavljanja postupka na drugom uhu. Okulovestibularni refleks bit će izgubljen u moždano mrtvih pacijenata (21,24).

Fraktura baze lubanje ili bilo koje traumatsko oštećenje zvukovoda, bubnjića ili ekstraokularnih mišića učinit će nalaz okulovestibularnog refleksa nerelevantnim u procesu dijagnostike BD-a (21).



#### **4.2.2.6. Faringealni i trahealni refleks**

U faringealnom i trahealnom refleksu sudjeluju glosofaringealni živac (*lat. n. glossopharyngeus*) kao aferentni te vagalni živac (*lat. n. vagus*) kao eferentni živac. Jezgre istoimenih živaca nalaze se u produženoj moždini. Podražaj nepčanih lukova ili stražnje strane nepca uzrokovat će reakciju nagona za povraćanjem dok će podražaj karine ili stijenke traheje uzrokovat reakciju kašlja. U slučaju BD-a obje reakcije su odsutne.

Kliničar drvenom špatulom podraži nepčane lukove i stražnji zid ždrijela te promatra hoće li doći do refleksa povraćanja. Potom, kateter za sukciju uvede kroz endotrahealni tubus te njime podraži karinu dušnika te promatra hoće li doći do refleksa kašljanja ili bilo kakvog pomicanja prsnog koša ili ošita (16).

Ponekad je teško testirati faringealni refleks jer endotrahealni tubus zauzima većinu prostora u usnoj šupljini. Odustaje se od izvođenja testa ako je prije toga potrebno ekstubirati pacijenta (16,24).

#### **4.2.2.7. Atonija muskulature**

Atonija muskulature označava mlohavost, gubitak napetosti (tonusa) mišića, odnosno odsustvo spontanog mišićnih pokreta. Nužan je kriterij za dijagnostiku BD-a.

Spinalni motorni refleksi pojavljuju se u petine BD pacijenata (31). Neiskusni kliničar može diferencijalno dijagnostički protumačiti prisutnost spinalnog refleksa kao prisutnost spontanog pokreta te time pogrešno isključiti dijagnozu BD-a. Također, spinalne reflekse potrebno je diferencirati od epileptičkih napadaja, dekortikacije i decerebracije budući da navedena stanja isključuju dijagnozu BD-a. Upravo radi toga, vrlo je bitno da kliničar poznaje najčešće spinalne reflekse u BD-u (16).

Moždana smrt usporediva je s visokom cervikalnom transekcijom. Spinalni šok i atonija muskulature razvijaju se u trenutku ozljede kralježnične moždine. Spinalna aktivnost oporavlja se kroz nekoliko sati/dana ako produžena moždina bude adekvatno perfudirana. Razvit će se prekomjerna ekscitabilnost spinalnih motoneurona uslijed gubitka supranuklearne inhibitorne kontrole smještene u mozgu (20).

Spinalni refleksi ovise o samoj poziciji stimulacije. Primjera radi, stimulacija vrata može biti okidač za rotaciju glave dok stimulacija gornjeg ili donjeg uda može biti okidač za fleksiju ili ekstenziju tog istog uda (21).

Kim i sur. opisuju plantarnu fleksiju/ekstenziju i spinalni mioklonus kao najčešće refleksne pokrete u BD-u. Također, utvrdili su da je veća incidencija spinalnih refleksnih pokreta u onih pacijenata koji imaju hipoksičnu ozljedu mozga i viši sistolički tlak (31).

Prema istraživanju Saposnik i sur. uočeni su sljedeći refleksi u moždano mrtvih pacijenata : istovremena fleksija stopala i potkoljenice i natkoljenice nakon plantarne stimulacije, plantarna fleksija nakon plantarne stimulacije, fleksija kvadricepsa nakon lokalne bolne stimulacije, duboki tetivni refleks, površinski abdominalni refleks, facijalna miokimija, mioklonus ruke ili noge te fascikulacije mišića. Uočen je i Lazarov znak kao najdramatičniji refleks u BD-u (32).

Lazarov znak se najčešće pojavljuje tijekom izvođenja apneja testa uslijed hipoksije ili hipotenzije. Spinalnog je porijekla. Znak čine sekvence pokreta koje se pojavljuju redom: fleksija obje ruke prema prsima, addukcija i elevacija ramena, izvijanje leđa u luk,ekspanzija prsnog koša bez značajnog udara, posezanje rukama prema vratu i njihovo križanje te konačno spuštanje ruku uz tijelo (20,24). Iako Lazarov znak čine kompleksni pokreti, ne smije se krivo pretpostaviti da njegova prisutnost automatski isključuje dijagnozu BD-a.

Znojenje, crvenjenje, tahikardija, hipertermija, normotenzija i odsutnost diabetesa insipidusa rezultat su hormonalne aktivnosti uslijed očuvane perfuzije u hipotalamo-hipofiznoj osi. Takav nalaz ne isključuje dijagnozu BD-a (16).

#### **4.2.2.8. Atropinski test**

Intravenska injekcija 0.04 mg/kg atropina podići će srčanu frekvenciju za više od 10% u pacijenata koji nisu moždano mrtvi. Eferentni krak ovog autonomnog refleksa čini vagalni živac s jezgrom smještenom u produženoj moždini. U moždano mrtvih pacijenata srčana frekvencija ostat će nepromijenjena (16).

### 4.2.3. Apneja test

Apneja test (AT) je posljednji korak u utvrđivanju BD-a. Test procjenjuje mogućnost odgovora respiratornog centra na visoke razine ugljikovog dioksida ( $\text{CO}_2$ ) u krvi. Respiratorni centar smješten je u ventrolateralnom dijelu produžene moždine. Osoba s ireverzibilnom ozljedom produžene moždine neće spontano disati unatoč adekvatnoj stimulaciji respiratornog centra. Test će uzrokovati povećanje parcijalnog tlaka ugljikova dioksida u arterijskoj krvi ( $\text{PaCO}_2$ ). Visoki  $\text{PaCO}_2$  dovest će do sniženog pH, odnosno acidoze. Visoki  $\text{PaCO}_2$  i acidoza glavni su okidači respiratornog centra.  $\text{PaCO}_2$  od 60mmHg ili povećanje  $\text{PaCO}_2$  za 20mmHg u odnosu na početne vrijednosti najjače stimuliraju kemoreceptore te posljedično respiratorni centar i disanje. Iz tog razloga te se vrijednosti uzimaju kao determinirajuće u dijagnostici BD-a. U moždano mrtve osobe izostat će respiratorni napori za vrijeme izvođenja AT-a (33).

#### 4.2.3.1. Preduvjeti

Određeni preduvjeti moraju biti zadovoljeni kako bi se moglo pristupiti AT-u. Preduvjeti su postavljeni s ciljem smanjenja komplikacija tijekom izvođenja samog testa te uključuju:

- 1) Normotermija (temperatura  $>36.5^\circ\text{C}$ )

Uputno je tijelo zagrijati dekada u slučaju hipotermije.

- 2) Normotenzija (sistolički tlak (SBP)  $>90$  mmHg ili srednji arterijski tlak  $>60$ mmHg)

Potrebno je tlak održavati vazopresorima u slučaju nižih vrijednosti.

- 3) Euvolemija

Potrebno je održavati pozitivnu razliku između intravenskog unosa tekućine i ekskrecije urinom minimalno 6 sati prije izvođenja AT-a.

- 4) Eukapnija ( $\text{PaCO}_2$  35-45 mmHg)

Eukapnija se postiže prilagodbom frekvencije disanja ili volumena jednog udaha (eng. tidal volume). Preporuča se održavati  $\text{PaCO}_2$  oko gornje granice kod kroničnih bolesti koje se očituju retencijom  $\text{CO}_2$  (npr. kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), pretilost).

- 5) Odsustvo hipoksije

Uredna oksigeniranost tkiva postiže se povećanjem udjela kisika u udahnutoj smjesi plinova ( $\text{FiO}_2$ ) (21,24,33).

Uputno je pacijenta preoksigenirati 100% FiO<sub>2</sub> minimalno 10 minuta prije početka testa. Poželjno je postići parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (PaO<sub>2</sub>) >200 mmHg. Na mehaničkom respiratoru prilagode se parametri s ciljem održavanja normokapnije. Također, uzima se uzorak arterijske krvi za analizu acidobaznog statusa prije odvajanja pacijenta s mehaničkog respiratora (16,33).

Time su zadovoljeni svi preduvjeti te možemo započeti s izvođenjem AT-a.

### **4.2.3.2. Postupak**

Dva su osnovna načina izvođenja AT-a (33) :

- 1) Bez pomoći mehaničke ventilacije (najčešći, klasični način izvođenja AT-a)
- 2) Uz pomoć mehaničke ventilacije (alternativna metoda)

Kliničar mora izložiti prsa i abdomen pacijenta kako bi mogao nesmetano promatrati potencijalne spontane respiracije tijekom AT-a. Daljnji koraci ovise o tipu AT-a.

- 1) AT bez pomoći mehaničke ventilacije

Endotrahealni tubus (ETT) odspoji se s respiratora. Zatim se uvede kateter u ETT te se postavlja na razini karine dušnika. Kateterom se insuflira 100% kisik (O<sub>2</sub>) u količini od 6 L/min. Vanjski promjer katetera trebao bi iznositi <70% unutarnjeg promjera ETT kako bi se spriječili neprikladno visoki plućni tlakovi tijekom AT-a (16).

Apneja test trebalo bi izvoditi najmanje tri osobe, najčešće dva liječnika i jedan medicinski tehničar. Jedan liječnik nadzire vitalne parametre (pojava respiracijskih napora na monitoru, srčana frekvencija i tlak, pojava aritmija na elektrokardiogramu (EKG), saturacija krvi kisikom). Drugi liječnik promatra hoće li doći do respiratornih pokreta na prsima/abdomenu pacijenta. Tehničar upravlja respiratorom, kateterom za insuflaciju kisika te uzima uzorak arterijske krvi za procjenu acidobaznog statusa (ABS) na kraju samog testa (21).

Apneja test traje 8-10 minuta. Vrijeme trajanja AT-a je utvrđeno tradicionalnom pretpostavkom prema kojoj PaCO<sub>2</sub> raste 3 mmHg/min. Iako, u praksi, porast PaCO<sub>2</sub> nema predvidljiv niti linearni smjer te varira od 0.5 do 10.5 mmHg/min (34).

Nakon isteka vremena od 8-10 minuta i uzimanja uzorka arterijske krvi za ABS, pacijent se ponovno spaja na respirator te time završava AT.

2) AT uz pomoć mehaničke ventilacije (continuous positive airway pressure apnea test (CPAP-AT))

Kliničar namjesti respirator na CPAP modus uz pozitivan tlak na kraju ekspirija (PEEP) u iznosu od 10 cm H<sub>2</sub>O i FiO<sub>2</sub> 100%. Uputno je isključiti modus apneje na respiratoru. U slučaju da respirator nema tu opciju, svaki puta kada respirator automatski prebaci na apneja ventilaciju, kliničar bi trebao ručno postaviti CPAP modus. Prate se vitalni parametri i spontane respiracije kao i u klasičnom AT. CPAP-AT se smatra sigurnijim načinom izvođenja AT, s manjom incidencijom komplikacija poput hipoksije ili hipotenzije. Istek vremena od 8-10 minuta i uzimanja uzorka arterijske krvi za ABS označava završetak testa (35,36).

Izostanak spontane respiracije i PaCO<sub>2</sub> veći od 60 mmHg ili porast PaCO<sub>2</sub> za više od 20 mmHg u odnosu na početne vrijednosti čine apneja test pozitivnim. Pozitivan AT potvrđuje prisutnost BD-a (4).

Ako PaCO<sub>2</sub> nije dosegao potrebne razine za proglašenje BD-a, a pacijent je stabilno, uputno je nastaviti izvođenje AT-a sve dok PaCO<sub>2</sub> ne dođe do potrebnog praga. Razvoj hiperkapnije može se procjenjivati mjerenjem količine CO<sub>2</sub> na kraju ekspirija uz pomoć end-tidal kapnometrije. Iako je kapnometrija manje precizna metoda od metode mjerenja PaCO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi, korisna je za brzo procjenjivanje razine CO<sub>2</sub>. Također, stalnim praćenjem rezultata na kapnometru može se ranije završiti izvođenje AT-a (u slučaju da PaCO<sub>2</sub> dosegne potreban prag) te tako umanjiti vjerojatnost razvoja ozbiljnih komplikacija (33).

Izvođenje AT-a prekida se u sljedećim slučajevima:

- 1) Ako je saturacija kisikom <85% duže od 30 sekundi.
- 2) Ako je SBP<90 mmHg unatoč adekvatnoj potpori vazopresorima.
- 3) U slučaju pojave spontanih respiracija.

Respiracija je definirana adekvatnom ekspanzijom pluća koja će dovesti do dostatnog respiratornog volumena. Spinalni refleksi, Lazarov znak i pokreti slični respiratornim pokretima mogu se pojaviti na kraju AT-a kada saturacija kisikom dosegne marginalne razine. Ako kliničar nije siguran u odsutnost respiratornih pokreta, nalaz se objektivizira praćenjem odsustva respiratornih volumena na monitoru (24,33).

U slučaju potrebe za prekidom AT-a, pristupa se parakliničkim dijagnostičkim testovima u daljnjem utvrđivanju BD-a.

Postoje dodatne inačice izvođenja apneja testa poput AT na ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO). U istraživanju objavljenom 2009. godine, 28% preminulih pacijenata liječenih ECMO-om zadovoljilo je dijagnozu BD-a (37). Udio moždano mrtvih na ECMO aparatima je visok u odnosu na ukupan broj umrlih na ECMO-u. Trenutno nema jasnih naputaka i dovoljno istraživanja koji bi bili relevantni da se uvedu smjernice za utvrđivanje BD-a na ECMO aparatima (33). Za izvođenje AT-a na pacijentima liječenih ECMO-om preporuča se modificirati brzinu uklanjanja plinova iz krvi na 1 L/min,  $FiO_2$  povišiti na 100% i ostaviti nepromijenjenu ekstrakorporalnu brzinu protoka krvi (38).

Elevacija  $PaCO_2$  prije početka AT-a predstavlja drugu inačicu izvođenja AT. Ova modifikacija AT-a osmišljena je s namjerom da se smanji vrijeme odvojenosti pacijenta od mehaničkog respiratora.  $CO_2$  iz plinskih spremnika unosi se u dišni sustav brzinom od 1 L/min prije početka AT-a. Ciljana vrijednost od 60 mmHg  $PaCO_2$  trebala bi biti dosegnuta za 2 min nakon odvajanja pacijenta od respiratora. Autori studije navode kako je ova metoda izrazito pogodna za pacijente koji imaju niski  $PaO_2$  prije početka testiranja. Ovom metodom bi se smanjila mogućnost razvoja komplikacija u odnosu na klasični AT. Nedostatak ove modifikacije jest potreba za čeličnim bocama  $CO_2$  koje ne posjeduje većina jedinica intenzivne skrbi (39). Ovakav način izvođenja AT-a nije standardiziran, široko prihvaćen niti preporučen u svim glavnim smjernicama zbog manjkavog broja istraživanja istog (33).

### 4.2.3.3. Komplikacije

Najčešće komplikacije apneja testa su :

- 1) hipotenzija (7-39%), hipotenzija nastaje zbog dilatacije perifernih krvnih žila i depresije kontraktilnosti miokarda uslijed elevacije PaCO<sub>2</sub>,
- 2) hipoksija (4-6.3%),
- 3) srčane aritmije (0-1%),
- 4) srčani arest (0-0.7%),
- 5) pneumotoraks, pneumomediastinum, pneumoperitoneom (vrlo rijetko).

Apneja test se prekida prilikom pojave bilo kakve komplikacije. Kliničar brzo uzima uzorak arterijske krvi za ABS i spaja pacijenta nazad na respirator. U takvom slučaju, preporuča se parakliničkim testovima nastaviti dijagnostiku BD-a (33).

Rizični faktori za neuspjeh AT-a su nizak SBP, acidoza, hipoksemija i visok alveolarno-arterijski gradijent prije samog testiranja. Granične vrijednosti za predviđanje neuspjeha AT-a su: SPB 105 mmHg, pH 7.326 i alveolarno-arterijski gradijent 556.4 mmHg. Vrijednosti se mjere neposredno prije izvođenja AT-a (40).

## 4.3. Paraklinički testovi

Moždana smrt zasniva se na kliničkoj dijagnostici. No, paraklinički potvrdni testovi vrlo često se koriste kao potvrda kliničke dijagnoze.

Paraklinički testovi opcionalni su u većini nacionalnih smjernica. Niti jedan paraklinički test nema 100% osjetljivost i 100% specifičnost. Ta činjenica može dovesti do zbunjujućih rezultata pretrage i daljnjih dvojbi oko dijagnoze BD-a. Upravo se zato paraklinički testovi izvode tek kada postoji sumnja u kliničku dijagnozu BD-a ili kada svi koraci kliničkog pregleda ne mogu biti izvršeni (npr. nemogućnost provedbe AT-a zbog KOPB-a ili hipoksije, toksične razine različitih supstanci u krvi, hipotermija) (41).

Dio zemalja, uključujući i Republiku Hrvatsku, nalaže obavezno korištenje parakliničkih potvrdnih testova u procesu dijagnostike BD-a (22). Glavne prednosti parakliničkih testova su

smanjenje mogućnosti donošenja krive dijagnoze, proglašenje BD-a u kraćem vremenskom periodu i posljedično bolje stanje organa za potencijalnu transplantaciju te ušteda novčanih sredstava (42).

Parakliničke testove dijelimo u dvije glavne skupine:

A) Neuroslikovne metode koje prikazuju odsutnost cerebrovaskularnog protoka:

- 1) selektivna panangiografija mozga,
- 2) transkranijalna Doppler sonografija (TCD sonografija),
- 3) perfuzijska radionuklearna scintigrafija,
- 4) CT angiografija (CTA),
- 5) MR angiografija (MRA),
- 6) perfuzijski CT,
- 7) pozitronska emisijska tomografija (PET),

B) Metode koje prikazuju odsutnost kortikalne električne aktivnosti:

- 1) EEG,
- 2) evocirani moždani potencijali.

Američka akademija neurologije predlaže i odobrava uporabu EEG-a, selektivne panangiografije, TCD sonografije te perfuzijske radionuklearne scintigrafije. Ostale metode nisu preporučene u smjernicama zbog manjka istraživanja o osjetljivosti i specifičnosti istih u postavljanju dijagnoze BD-a (4,11).

„Pravilnik o postupku, načinu i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja“ dopušta korištenje selektivne panangiografije, TCD sonografije, perfuzijske radionuklearne scintigrafije, EEG-a i evociranih moždanih potencijala. Metode koje prikazuju odsutnost cerebrovaskularnog protoka dovoljno je učiniti jednokratno dok se EEG mora snimiti dva puta u jednakim vremenskim razmacima kao i klinički pregled (22).

Ne postoji univerzalno najbolji paraklinički test stoga će izbor testa ovisiti o kliničkoj slici i okolnostima oko samog pacijenta. Kliničar pri odabiru odgovarajućeg parakliničkog testa mora biti upoznat sa svim prednostima i nedostacima istih.



### **4.3.1. Selektivna panangiografija mozga**

Klasična cerebralna angiografija, poznata i kao „four-vessel angiogram“ zlatni je standard u određivanju prisutnosti cerebrovaskularnog krvnog protoka. Invazivna je dijagnostička pretraga čije izvođenje nije ometano depresorima CNS-a i hipotermijom. Aplikacijom kontrastnog sredstva u žilu i rendgenskim zračenjem moguće je prikazati kompletnu cerebralnu cirkulaciju. Smanjenje i konačni prestanak cerebrovaskularnog protoka nije trenutni, već progresivni proces koji vremenom napreduje. Posljedica toga jesu različiti uzorci nalaza koji označavaju BD:

- 1) usporavanje arteriovenskog cirkulacijskog vremena (>15 sekundi),
- 2) izostanak prikaza kontrastnog sredstva u Willisovom krugu. Takav nalaz označava nedostatak cerebrovaskularnog protoka u Willisovom krugu. Cerebrovaskularni protok može biti prisutan u vanjskoj karotidnoj arteriji te čak i u proksimalnim segmentima srednje i prednje cerebralne arterije u moždano mrtvog pacijenta (43).

Glavna prednost pretrage leži na činjenici kako hipotermija i CNS depresori nemaju utjecaj na rezultate pretrage (16).

Selektivna panangiografija mozga je invazivna metoda koja zahtijeva premještanje pacijenta s odjela intenzivne skrbi i nije dostupna u svim bolnicama. Također, kontrastno sredstvo je potencijalno nefrotoksično. U hipotenzivnih pacijenata (<100 mmHg) mogući su lažno negativni rezultati dok su u pacijenata s otvorenim kranio-cerebralnim ozljedama ili dekompresijskim kraniotomijama mogući lažno pozitivni rezultati u smislu prikaza cerebrovaskularnog protoka (16).

### **4.3.2. Transkranijalna Doppler sonografija**

Chang i sur. objavili su 2016. godine meta-analizu u kojoj je evaluirana efikasnost transkranijalne Doppler sonografije (TCD sonografija) u dijagnostici BD-a. Specifičnost je iznosila 98%, a osjetljivost 89% što čini TCD vrlo pouzdanim parakliničkim testom za dijagnostiku BD-a (44).

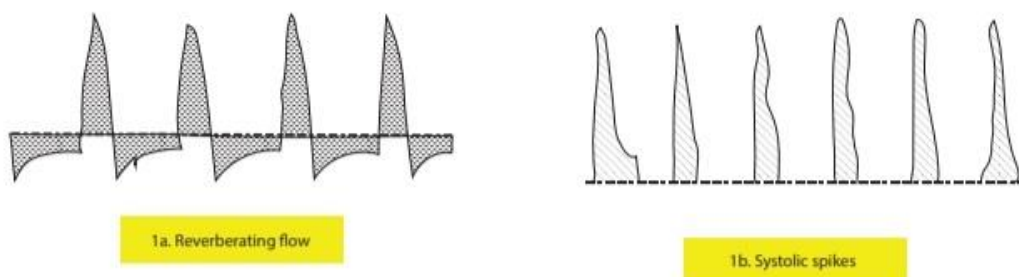
Prije početka pregleda transkranijalnom Doppler sonografijom, moraju biti zadovoljeni određeni uvjeti: pacijent mora biti u ležećem položaju, moraju biti eliminirani značajniji metabolički poremećaji i hipotermija, pacijent mora biti hemodinamski stabilan (srednji arterijski tlak >70 mmHg, puls >60, periferna saturacija krvi kisikom >95%) (45).

Najčešće se koriste niskofrekventne sonde (u RH 2 MHz (22) ) budući da one puno dublje penetriraju u tkivo naspram visokofrekventnih sondi. Insonacija se vrši kroz transorbitalni, transtemporalni i subokcipitalni akustički prozor. Akustički prozori su najtanji dijelovi kostiju lubanje kroz koje najlakše prolaze ultrazvučni valovi (45).

Nalaz TCD se mijenja kroz vrijeme budući da je porast ICP te posljedično smanjenje brzine cerebrovaskularnog protoka progresivan proces. Početno smanjenje cerebrovaskularnog protoka označava smanjenje dijastoličke brzine protoka. Nakon toga slijedi separacija dijastoličkog i sistoličkog vala, inverzija dijastoličkog vala (reveberacija protoka, slika 1a.), gubitak dijastoličkog vala uz pojavu sistoličkih šiljaka (slika 1b.) te konačno cerebrovaskularni arest s potpunim gubitkom spektra na TCD (16).

Reveberacija protoka, sistolički šiljci u ranoj sistoli ili gubitak signala cerebrovaskularnog protoka u prednjoj i u stražnjoj intrakranijalnoj cirkulaciji determinirajući su znakovi za dijagnozu BD-a (16).

U RH potrebno je izvršiti dva pregleda TCD u razmaku od 30 minuta. Insonacija se vrši kroz sva tri akustička prozora i potrebno je dokazati znakove karakteristične za BD u minimalno tri intrakranijalne žile. U ekstrakranijalnim krvnim žilama nalaz mora biti istovjetan. Ekstrakranijalne žile čine obje zajedničke (*lat. arteria carotis communis*) i obje unutarnje karotidne arterije (*lat. arteria carotis interna*) te obje vertebralne arterije (*lat. arteria vertebralis*) (22).



**slika 1a. Reveberacija protoka, slika 1b. Sistolički šiljci** (prema: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare,2018. , str. 71, (16), modificirao autor)

Pri pregledu transorbitalnog akustičkog prozora sonda se položi na gornju zatvorenu vjeđu. Pregled se vrši kroz očnu jabučicu. Promatra se oftalmička arterija (*lat. arteria ophthalmica*) na dubini od 3-5 cm te sifon unutarnje karotidne arterije (*lat. arteria carotis interna*) na dubini od 6-7 cm. Tok krvi obje arterije približava se sondi TCD (46).

Pri pregledu transtemporalnog akustičkog prozora sonda se postavi iznad zigomatičnog luka na skvamozni dio temporalne kosti. Najvažnije je promatrati obje srednje cerebralne arterije (*lat. arteria cerebri media*) budući da su one glavne krvne žile prednje cirkulacije Willisova kruga. Ipsilateralna srednja cerebralna arterija nalazi se na dubini od 3-7 cm i njezin tok se približava sondi TCD. Moguće je uočiti i protok krvi kroz prednje i stražnje cerebralne arterije (45,46).

Pacijent mora biti u polusjedećoj poziciji s lagano flektiranom glavom za pregled subokcipitalnog akustičkog prozora. Sonda se postavlja u područje velikog zatiljnog otvora (*lat. foramen magnum*). Promatra se bazilarna arterija (*lat. arteria basilaris*) kao glavna krvna žila stražnje cirkulacije Willisova kruga te obje vertebralne arterije (*lat. arteria vertebralis*). Žile su smještene na dubini od 6-10 cm i njihov tok se udaljava od sonde TCD (45,46).

Transkranijalna Doppler sonografija se može napraviti uz krevet bolesnika. Neinvazivna je i ne zahtijeva aplikaciju kontrastnog sredstva što rezultira mogućnošću čestog ponavljanja pregleda. Depresori CNS-a ne utječu na rezultate pregleda. Također, jeftinija je od konvencionalne angiografije (16).

Postupak izvođenja pregleda i tumačenje rezultata izuzetno ovisi o iskustvu kliničara u radu s istim. To predstavlja glavni nedostatak TCD sonografije. Također, određen postotak ljudi nema adekvatan akustički prozor. Dodatno, postoji mogućnost dobivanja lažno pozitivnih cerebrovaskularnih protoka u slučaju otvorene kranio cerebralne ozljede ili dekompresijske kraniotomije. U tom slučaju, EEG ili evocirani moždani potencijalni čine bolji izbor (16).

### **4.3.3. Perfuzijska radionuklearna scintigrafija**

Scintigrafija je neinvazivna dijagnostička metoda u kojoj se koriste radioizotopi u procjeni funkcije određenog organa. U dijagnostici BD-a procjenjuje se perfuzija mozga. Najčešće korišteni radioizotop jest Tc-99m heksametilpropilenamin oksim (HMPAO). Prema parametrima kvalitete koje je objavila ANN, a citirali su je Yoshikawa i sur., scintigrafija ima visoku senzitivnost (78-100%) i specifičnost(100%) (13).

Scintigrafija s Tc-99m HMPAO sastoji se od dvije faze: u prvoj fazi se procjenjuje cerebrovaskularni protok dok se u drugoj fazi (5-10 minuta nakon injekcije) procjenjuje apsorpcija radioizotopa u moždani parenhim. Pretraga se izvodi u dvije projekcije, anteroposteriornoj te lateralnoj lijevoj i lateralnoj desnoj. Postoji mogućnost lažno pozitivnih rezultata testa u slučaju snimke u samo jednoj ravnini. Izostanak unosa radioizotopa u moždani parenhim („hollow skull phenomenon“) potvrđuje dijagnozu BD-a (16).

Perfuzijska radionuklearna scintigrafija je neinvazivna pretraga čiji rezultati nisu pod utjecajem depresora CNS-a, hipotermije i metaboličkih poremećaja. Također, radioizotopi nisu nefrotoksični (16).

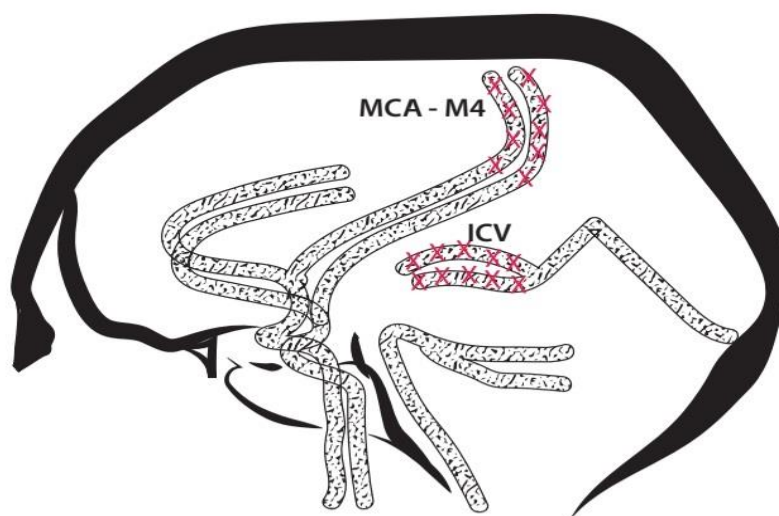
Pretraga relativno dugo traje, nije dostupna u svim bolnicama i nije ju moguće provesti iznova sve dok se ne eliminira cjelokupna količina ranije unesenog radioizotopa. Nadalje, ograničena je mogućnost prikazivanja i evaluacija stražnje lubanjske jame i produžene moždine. Također, postoji mogućnost dobivanja lažno pozitivnih cerebrovaskularnih protoka u slučaju otvorene kraniocerebralne ozljede ili dekompresijske kraniotomije (16).

#### **4.3.4. CT angiografija**

CT angiografija neinvazivna je, novija metoda dijagnosticiranja BD-a.

Nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva, CT vrši spiralno skeniranje područja ograničenog cervikalnim vratnim kralješkom C2 i najvišom točkom glave. Prva faza snimanja započinje 5 sekundi nakon aplikacije kontrastnog sredstva, u trenutku opacifikacije zajedničke karotidne arterije (*lat. arteria carotis communis*). Odgođena faza CTA započinje 55-60 sekundi nakon početka prve faze. Odgođena faza CTA koristi se za potvrdu odsustva opacifikacije kontrastnim sredstvom i nakon dužeg vremenskog perioda (47).

Najčešće se koristi sustav bodovanja od 4 boda za vrednovanje CT nalaza. Sustav bodovanja od 4 boda su osmislili Frampas i sur. Trenutno ne postoji međunarodni konsenzus o kriterijima vrednovanja CT nalaza u odnosu na broj promatranih krvnih žila. U prilog BD-a govori odsutnost opacifikacije distalnih segmenata (M4) obiju srednjih cerebralnih arterija (*lat. arteria cerebri media*, MCA-M4) i obiju unutarnjih cerebralnih vena (*lat. vena cerebri interna*, ICV) (slika 2.). Skeniranje se vrši u venskoj fazi nakon odgode od 60 sekundi. Test ima visoku specifičnost (100%) i osjetljivost (85.7%) (48).



**slika 2. U sustavu bodovanja od 4 boda odsustvo bilateralne opacifikacije MCA-M4 i ICV potvrđuje dijagnozu moždane smrti** (prema: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2018. , str. 72, (16), modificirao autor)

Odgođena, slaba i dugotrajna opacifikacija intrakranijalnih arterija u periodu između arterijske i venske faze naziva se „stasis filling“. „Stasis filling“ čini znatan udio lažno negativnih CT nalaza u klasičnim Frampas kriterijima budući da istoimeni kriteriji promatraju opacifikaciju arterija i vena u venskoj fazi (49). Kako bi se smanjila mogućnost propusta dijagnoze BD-a, osmišljeni su modificirani Frampas kriteriji. U modificiranim se kriterijima srednje cerebralne arterije promatraju u arterijskoj fazi (nakon 20 sekundi) dok se unutarnje cerebralne vene promatraju u venskoj fazi (nakon 60 sekundi). Također, modificirani kriteriji imaju veću osjetljivost od klasičnih kriterija u pacijenata s kraniotomijom ili otvorenom kraniocefalnom ozljedom (49).

CTA je neinvazivna, tehnički nekomplikirana, brza metoda koja je široko dostupna. Budući da je relativno novija metoda, nije ubrojana u ponuđene parakliničke testove u nacionalnim smjericama RH (22).

#### **4.3.5. Perfuzijski CT**

Perfuzijski CT prikazuje izostanak perfuzije moždanog parenhima. Kapilarne krvne žile omogućuju perfuziju svih tkiva u tijelu. Obzirom da se cerebrovaskularni arrest prvo očituje na

razini moždanih kapilara, ova dijagnostička metoda može vrlo brzo potvrditi ili otkloniti sumnju na BD. Također, perfuzijski CT ima veću osjetljivost od CTA dok im je specifičnost obojima 100% (50). Kombiniranje CT perfuzije s CTA, pogotovo u pacijenata s otvorenim kranocerebralnim ozljedama, povećalo bi dijagnostičku senzitivnost testa (51).

U prilog dijagnozi BD-a govore rezultati cerebrovaskularnog protoka  $<10$  ml/100g/min i cerebrovaskularnog volumena  $<1$  ml/100 g u svim moždanim područjima (52).

CT perfuzija nije navedena kao metoda izbora u nacionalnim smjernicama RH (22) jer je relativno nova metoda koja nije istražena na brojčano velikoj populaciji.

#### **4.3.6. MR angiografija**

Paramagnetsko kontrastno sredstvo ne dopire do cerebrovaskularnih krvnih žila u moždano mrtvih pacijenata. Izostanak kontrastnog sredstva rezultirat će perzistiranjem intenziteta signala na MR. Nasuprot tome, intenzitet signala se smanji 25-30% u urednoj cerebrovaskularnoj perfuziji (53).

MR angiografija mogla bi postati alternativa CT angiografiji u budućnosti. Trenutno, najveće ograničenje predstavlja potreba za MR kompatibilnim uređajima (npr. mehanički respiratori ne bi smjeli sadržavati metalne dijelove u sebi) te nedostatak dokazane superiornosti nad CTA (16).

#### **4.3.7. Pozitronska emisijska tomografija**

PET/CT prikazuje funkciju, odnosno metabolizam moždanih stanica. Najčešće se koristi analog molekule glukoze, fluorodeoksiglukoza, obilježena izotopom floura. Izostanak metabolizma fluorodeoksiglukoze neizravan je pokazatelj cerebrovaskularnog aresta i ukazuje na dijagnozu BD-a (54).

### 4.3.8. Elektroencefalogram

Elektroencefalogram je neinvazivna i široko dostupna dijagnostička metoda. Najkorišteniji je paraklinički test u svijetu. Stanje električne tišine mozga (izolektrična linija) je kompatibilno s dijagnozom BD (24).

Prije početka snimanja EEG-a, moraju biti zadovoljeni određeni uvjeti. Pacijent mora biti hemodinamski stabilan s održanim srednjim arterijskim tlakom. Hipotermija, CNS depresori i teški metabolički poremećaji moraju biti isključeni (16).

Kliničar postavlja minimalno 14 elektroda na skalp. Elektrode se simetrično raspoređuju prema internacionalnom sustavu 10-20 i eksploriraju se sva moždana područja. Udaljenost između elektroda mora biti veća od 5 cm. Impedanca elektroda mora biti između 100 i 10000 ohm-a. Amplifikacija mora biti  $\geq 2 \mu\text{V}/\text{mm}$ . Kalibracija se postavlja na defleksiju od 5 mm za signal od  $10 \mu\text{V}$ . Pojednostavljeno, bilo koja električna aktivnost veća ili jednaka  $2 \mu\text{V}$  će biti prikazana u nalazu EEG-a kao amplitudno odstupanje od izoelektrične osi te neće biti kompatibilna s dijagnozom BD. Tijekom snimanja, kliničar mora ispitati moždanu reaktivnost na nociceptivne i akustične poremećaje. Uputno je podražavati različite dijelove tijela kako bi se isključila mogućnost postojanja lokaliziranog ispada. Proces snimanja EEG mora trajati minimalno 20 minuta (22). U slučaju dvojbenog nalaza, drugi EEG trebalo bi ponoviti nakon vremenskog intervala od 6 sati. U tom slučaju, preporuča se napraviti i neku od neuroslikovnih metoda koje prikazuju odsutnost cerebrovaskularnog protoka (16).

Elektroencefalogram ima mnogo prednosti. Neinvazivna je dijagnostička metoda koja ne zahtijeva uporabu kontrastnih sredstava. Pregled je moguće provoditi uz krevet bolesnika, bez potrebe da se isti premješta s odjela intenzivne jedinice. Također, gotovo sve bolnice posjeduju EEG uređaj i kriteriji snimanja su jasno određeni (16).

Glavni nedostatak EEG-a jest mogućnost pojave artefakata koji uzrokuju lažno negativnu električnu aktivnost mozga. Artefakte najčešće stvaraju uređaji koje je nemoguće isključiti za vrijeme izvođenja snimanja (npr. mehanički respiratori). Nadalje, EEG prvenstveno bilježi električnu aktivnost supratentorijalnih struktura. Nema mogućnost snimanja infratentorijalnih struktura zbog njihove udaljenosti od površine skalpa. Konačno, hipotermija, CNS depresori, hipotenzija i teški metabolički poremećaji mogu uzrokovati lažno pozitivan nalaz BD-a. U slučaju nezadovoljenih preduvjeta potrebnih za EEG, preporuča se napraviti neku od metoda koje prikazuju odsutnost cerebrovaskularnog protoka (16).

### 4.3.9. Evocirani moždani potencijali

Evocirani moždani potencijali predstavljaju neinvazivnu elektrofiziološku dijagnostičku metodu. Testom se bilježe odgovori specifičnih dijelova CNS-a na ponavljanu, specifičnu stimulaciju.

U dijagnostici BD-a se registriraju somatosenzorički evocirani potencijali (SSEP) dobiveni stimulacijom medijanog živca (*lat. n. medianus*) i slušni evocirani potencijali (BAEP) dobiveni zvučnom stimulacijom zvučnog živca (*lat. n. cochlearis*). U moždano mrtvih izostat će somatosenzorički evocirani potencijali na podražaj medijanog živca. Također, izostat će i slušni evocirani potencijali kao odgovor na zvučni stimulans zvučnog živca (22,55).

Somatosenzorički evocirani potencijali (SSEP) ispituju se na medijanom živcu. Stimulirajuća elektroda postavlja se 2 cm iznad transverzalnog ligamenta zapešća (*lat. ligamentum carpi transversus*) budući da tamo prolazi medijani živac (21). Snimajuće elektrode postavljaju se na točno definirana mjesta glave i vrata. Komponenta N9 odražava aktivnost brahijalnog plexusa ((22)*lat. plexus brachialis*) dok komponenta N13 odražava aktivnost donjeg dijela vratne kralježničke moždine. P14 prikazuje aktivnost medijalnog lemniska (*lat. lemniscus medialis*). Komponenta N18 se generira u kaudalnom dijelu produžene moždine (nucleus cuneatus), blizu respiratornog centra. N18 se smatra najboljim pokazateljem aktivnosti produžene moždine. N20 odražava aktivnost primarnog somatosenzornog područja mozga (*lat. gyrus postcentralis*) (22,56,57). U moždano mrtvih SSEP će prikazati odsutnost bilateralnih komponenti P14, N18 i N20. Naspram toga, zabilježiti će se potencijali u bilateralnim komponentama N9 i N13 (21).

Testiranje slušnih evociranih potencijala (BAEP) korisno je u dijagnostici BD-a. Generatori potencijala su smješteni u slušnom živcu i moždanom deblu. Komponente I-II odražavaju aktivnost slušnog živca dok komponente III-V odražavaju aktivnost moždanog debla. Odsutnost komponenti III-V ukazuje na dijagnozu BD-a (22).

Evocirani moždani potencijali predstavljaju neinvazivnu metodu koja se može provesti uz krevet bolesnika. Depresori CNS-a i hipotermija manje utječu na rezultate evociranih moždanih potencijala u odnosu na EEG. Ipak, bolesnik bi trebao biti normotermičan jer hipotermija produžuje latenciju odgovora živčanog sustava na stimulans (16).

Jedini nedostatak evociranih moždanih potencijala čini nemogućnost testiranja više struktura CNS-a odjednom (16).



#### 4.4. Proglašenje moždane smrti

Broj kliničkih pregleda, broj liječnika koji vrše preglede i broj potrebnih parakliničkih testova za potvrdu dijagnoze BD-a nije uniformiran (8).

U ovom podnaslovu bit će predstavljene smjernice propisane od strane Hrvatskog sabora. Hrvatski sabor je 2005. godine donio „Pravilnik o postupku, načinu i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja“ i u njemu se detaljno opisani svi koraci u dijagnostici BD-a (22).

Moždana smrt određuje se dvama uzastopnim kliničkim pregledima. Između prvog i drugog kliničkog pregleda mora proteći najmanje 3 sata (kod odraslih osoba i djece starije od 12 godina) odnosno 12 sati (kod djece u dobi od 2 do 12 godina) odnosno 24 sata (kod djece u dobi od 2 mjeseca do 2 godine). Klinički pregled obavlja povjerenstvo koje čine dva liječnika specijalista. Kod pacijenata mlađih od 12 godina pregled obavljaju anesteziolog te pedijatar koji radi u području intenzivne medicine. Djecu stariju od 12 godina i odrasle pregledava anesteziolog i neurolog ili anesteziolog i neurokirurg. Vrijeme smrti pacijenta označava trenutak završetka drugog kliničkog pregleda, odnosno potpisivanje obrasca „Zapisnik o utvrđivanju smrti“ koji je sadržan u Pravilniku. Daljnji dijagnostički i terapijski postupci su neprikladni i nepotrebni nakon proglašenja moždane smrti. Jedinu iznimku čine darovatelji dijelova tijela za transplantaciju (22).

„Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja“ ,donesen 2012. godine, darivateljem organa smatra svaku preminulu osobu koja se za života nije izričito tome protivila (58). Zakon RH ne propisuje obavezu traženja dozvole za eksplantaciju organa od obitelji pokojnika. No, tradicionalna klinička praksa poštuje stav obitelji te redovno traži dozvolu od članova obitelji za darivanje dijelova tijela pokojnika. Osoba koja se izričito protivi darivanju organa poslije smrti potpisuje Izjavu o nedarivanju organa kod liječnika primarne zdravstvene zaštite. Osoba koja je ima pozitivno mišljenje o darivanju organa poslije smrti može izraditi donorsku karticu. Donorska kartica ne predstavlja konačnu odluku pokojnika, kliničar će tražiti dozvolu obitelji i u toj situaciji. Ako je preminula osoba posjedovala donorsku karticu, obitelj uglavnom poštuje njihov stav i ne protivi se eksplantaciji organa (59).

Moždana smrt dovodi do mnogih hemodinamskih i hormonalnih poremećaja koji moraju biti tretirani na odgovarajući način kako bi se spriječilo odumiranje tkiva i organa za transplantaciju.

Javlja se i sindrom sustavnog upalnog odgovora koji izravno oštećuje organe. Upravo radi toga, preporuča se što kraći vremenski period između proglašenja BD-a i eksplantacije organa (13).

Protokol primjenjivan na mrtvim donorima zasniva se na „pravilo 100“. Preporuča se održavati SBP  $\geq 100$  mmHg, mokrenje  $\geq 100$  ml/h, hemoglobin  $\geq 100$  g/L i PaO<sub>2</sub>  $\geq 100$  mmHg. Potrebno je održavati temperaturu tijela iznad 35°C i primjereno nadomještati potrebe tijela za fluidima i kalorijama. U slučaju nastanka diabetesa insipidusa daje se dezmopresin. Inzulin se daje kod hiperglikemije, a metilprednizolon kod adrenalne insuficijencije. Također, vrlo često se vrši nadomjestak hormona štitnjače (60,61).

## 5. DIJAGNOSTIKA MOŽDANE SMRTI U DJECE

Dijagnostika moždane smrti u pedijatrijskoj populaciji je vrlo osjetljivo područje koje iziskuje dodatnu opreznost prilikom determinacije rezultata kliničkih i parakliničkih testova. Djeca imaju nezreli CNS te anatomske i fiziološke posebnosti u odnosu na odrasle. Otporniji su na ishemijske cerebrovaskularne inzulte i intrakranijalnu hipertenziju što posljedično dovodi do češćeg oporavka moždane funkcije i nakon produžene neurološke disfunkcije. Shodno tome, vremenski razmak između prvog i drugog kliničkog pregleda mora biti duži u djece. Neurološki pregled novorođenčadi i dojenčadi mora obuhvatiti testiranje novorođenačkih refleksa (npr. refleks sisanja, refleks hvatanja, refleks traženja usnama). Također, paraklinički testovi su obavezni dio protokola dijagnostike BD-a i služe kao potvrda kliničke dijagnoze (16).

U Republici Hrvatskoj mora proteći minimalno tri sata između prvog i drugog kliničkog pregleda (kod djece starije od 12 godina) odnosno 12 sati (kod djece u dobi od 2 do 12 godina) odnosno 24 sata (kod djece u dobi od 2 mjeseca do 2 godine) (22). Djeci mlađoj od 2 mjeseca ne može se postaviti dijagnoza BD-a zbog izrazite nerazvijenosti neurološkog sustava i nedostatka relevantnih znanstvenih podataka za stvaranje smjernica. Doduše, određene smjernice spuštaju donju dobnu granicu pa se BD ne može dijagnosticirati samo u prijevremeno rođenih i djece u dobi do 7 dana. Za djecu u dobi od 7 dana do 2 mjeseca preporuča se pričekati 48 sati između dvaju kliničkih pregleda (22,24,62).

Udio moždanih smrti u ukupnom broju smrti na odjelima intenzivnih jedinica nešto je veći u djece i iznosi 17.3% u Hong Kongu (63), odnosno 20.7% u Sjedinjenim Američkim Državama (64).

Hipoksično-ishemijske ozljede uslijed srčanog aresta, traumatske ozljede mozga i infekcije CNS-a najčešći su uzroci moždane smrti u djece (63,64).

## **6. DIJAGNOSTIKA MOŽDANE SMRTI U PACIJENATA S COVID-19 INFEKCIJOM**

Koronavirusna bolest (COVID-19) infektivna je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom. Zaraza čovjeka ovim virusom se prvi put pojavila 2019. godine. Zbog izrazite infektivnosti, COVID-19 je poprimio pandemijske razmjere u 2020. godini (65). Virus se prenosi aerosolom, mikrokapljicama i fizičkim dodirima sa zaraženom osobom ili predmetima (66).

Apneja test je neizostavni korak u kliničkoj evaluaciji BD-a. Kliničar se dovodi u opasnost od zaraze tijekom izvođenja AT na pacijentima s COVID-19 infekcijom. Zbog mogućnosti zaraze, AT se morao modificirati kako bi se maksimalno umanjila mogućnost prijenosa virusa (67).

Postoji modificirani apneja test koji ne zahtijeva odvajanje pacijenta od mehaničkog respiratora. Izvođenja testa podrazumijeva postepeno smanjenje minutnog volumena za 50% s posljedičnim povećanjem PaCO<sub>2</sub> za 20 mmHg. Zatim se modus volumno kontrolirane mehaničke ventilacije prebacuje na tlačno kontroliranu ventilaciju uz neprestano promatranje znakova disanja pacijenta tijekom 60 sekundi (68,69).

Alternativni pristup podrazumijeva odvajanje pacijenta od mehaničkog respiratora uz korištenje T-nastavka i posebnih filtera koji sprječavaju širenje ekspiratornog aerosola u okolinu. Neposredno prije odvajanja pacijenta s respiratora, ETT se stegne kirurškom stezaljkom. Zatim se krajevi T-nastavka spajaju s ETT, posebnim filterom i izvorom kisika. Nakon završetka testa, ETT se ponovno steže kirurškom stezaljkom, T-nastavak se uklanja i pacijent se ponovno spaja na mehanički respirator (67).

## 7. ZAKLJUČAK

Moždana smrt predstavlja trajni gubitak svijesti te ireverzibilnu disfunkciju mozga i moždanog debla. Čini 1-2% svih smrti. Moždano mrtvi pacijenti najbolji su kandidati za donore organa stoga je vrlo bitno poznavati postupak dijagnosticiranja moždane smrti.

Postupak utvrđivanja moždane smrti može započeti samo ako je utvrđen i objektivno dokumentiran ireverzibilni uzrok kome. Reverzibilni uzroci kome koji mogu oponašati moždanu smrt moraju biti isključeni. Moždana smrt predstavlja prvenstveno kliničku dijagnozu. Fizikalnim pregledom utvrđuju se klinički znakovi moždane smrti. Potrebno je zadovoljiti tri klinička kriterija: duboka koma, odsutnost refleksa moždanog debla i pozitivan apneja test. Moždano mrtvi pacijenti u dubokoj su komi kada imaju GCS 3. Svi refleksi moždanog debla su odsutni. Ispituje se: reaktivnost zjenica na svjetlo, kornealni refleks, reakcija na bolni podražaj u području inervacije trigeminalnog živca, okulocefalični i okulovestibularni refleks, faringealni i trahealni refleks, atonija muskulature te atropinski test. Apneja test neće potaknuti spontanu respiratornu aktivnost. Test se smatra pozitivnim ako PaCO<sub>2</sub> postane veći od 60mmHg ili se PaCO<sub>2</sub> povisi za 20mmHg u odnosu referentne vrijednosti.

Fizikalni pregled uputno je dopuniti minimalno jednim potvrdnim parakliničkim testom, pogotovo ako postoji sumnja u kliničku dijagnozu moždane smrti. Izvode se: EEG, evocirani moždani potencijali, angiografija mozga, transkranijalna Doppler sonografija, CT ili MR angiografija, perfuzijska radionuklearna scintigrafija, pozitronska emisijska tomografija ili perfuzijski CT.

Moždana smrt proglašava se nakon dva uzastopna fizikalna pregleda. Preglede obavlja povjerenstvo sastavljano od minimalno dva liječnika specijalista. Daljnji dijagnostički i terapijski postupci neprikladni su i nepotrebni nakon proglašenja moždane smrti. Jedinu iznimku čine darovatelji dijelova tijela za transplantaciju.

## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru dr.sc. Tomislavu Radočaju na uloženom trudu i vremenu prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujem mu i na interesu za anesteziologiju koji je pobudio u meni.

Zahvaljujem Ines, Franciski, Lauri i Sunčani na nesebičnoj pomoći i savjetima pri pisanju rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama na prekrasnim trenucima i podršci u svim aspektima mog života.

Hvala Ireni i cijeloj njenoj obitelji na svim ručkovima i druženjima tijekom mog studija.

Hvala Eugenu, Lauri, Ines, Ivani, Ivoni, Tihani, Ivoru i Tinu što su bili uz mene u najtežim, ali i najljepšim trenucima mog života. Pravi ste prijatelji.

Najviše želim zahvaliti svojim roditeljima i Emanuelu.

Emanuele, hvala ti na svojoj ljubavi, razumijevanju, radosti i sigurnosti koje si unio u moj život.

Mama, hvala ti na apsolutno svemu što si učinila za mene, od pomoći prilikom prvih koraka do neizmjerne podrške i ljubavi u kasnijem samostalnom koračanju kroz život. Bez tebe sigurno ne bih bila tu gdje jesam i na tome sam ti neizmjereno zahvalna. Volim te i fališ mi.

Tata, svojim primjerom si me naučio što znači biti uporan, svestran i uspješan. Zahvaljujem ti na svom razumijevanju, bodrenju i ljubavi tijekom mog odrastanja. Hvala ti što si moja „mirna luka“.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Shemie SD, Gardiner D. Circulatory Arrest, Brain Arrest and Death Determination. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:15.
2. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA.* 1968 Aug 5;205(6):337–40.
3. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1995 May;45(5):1012–4.
4. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM, American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010 Jun 8;74(23):1911–8.
5. Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, i sur. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):788–97.
6. Ríos A, López-Navas AI, Sánchez Á, Martínez-Alarcon L, Ayala MA, Garrido G, i sur. Knowledge of the Brain Death Concept Among the Population of Havana, Cuba. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):323–5.
7. Ríos A, Carrillo J, López-Navas AI, Martínez-Alarcón L, Ayala-García MA, Sánchez Á, i sur. Does Knowledge of the Concept of Brain Death Affect the Attitude Toward Donation of Algerians Residing in Spain? *Transplant Proc.* 2020 Mar;52(2):465–8.
8. Barnes E, Greer D. Inconsistency in Brain Death Determination Should Not Be Tolerated. *AMA J Ethics.* 2020 Dec 1;22(12):1027–32.
9. Lawson MM, Mooney CJ, Demme RA. Understanding of Brain Death Among Health-Care Professionals at a Transplant Center. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif.* 2019 Sep;29(3):254–60.
10. Alnajjar HA, Alzahrani M, Alzahrani M, Banweer M, Alsolami E, Alsulami A. Awareness of brain death, organ donation, and transplantation among medical students at single academic institute. *Saudi J Anaesth.* 2020 Sep;14(3):329–34.
11. Gastala J, Fattal D, Kirby PA, Capizzano AA, Sato Y, Moritani T. Brain death: Radiologic signs of a non-radiologic diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Oct 1;185:105465.
12. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *Br Med J.* 1976 Nov 13;2(6045):1187–8.
13. Yoshikawa MH, Rabelo NN, Welling LC, Telles JPM, Figueiredo EG. Brain death and management of the potential donor. *Neurol Sci.* 2021;42(9):3541–52.

14. Seifi A, Lacci JV, Godoy DA. Incidence of brain death in the United States. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Aug;195:105885.
15. Shiogai T, Takeuchi K. [Brain death in a neurosurgical unit in Japan]. *No To Shinkei.* 1984 Aug;36(8):781–7. Japanski.
16. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Determination of death by neurologic criteria. U: Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7. izd. Strasbourg (France): European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM); 2018. Str. 61-79.
17. Starr R, Tadi P, Pflieger N. Brain Death. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2022 [ažurirano 14.10.2021.; pristupljeno 13.4.2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538159/>
18. Robba C, Iaquaniello C, Citerio G. Death by neurologic criteria: pathophysiology, definition, diagnostic criteria and tests. *Minerva Anestesiol.* 2019 Jul;85(7):774–81.
19. Essien EO, Fioretti K, Scalea TM, Stein DM. Physiologic Features of Brain Death. *Am Surg.* 2017 Aug 1;83(8):850–4.
20. Kondziella D. The Neurology of Death and the Dying Brain: A Pictorial Essay. *Front Neurol.* 2020 Jul 21;11:736.
21. Brain Injury Evaluation Quality Control Center of National Health Commission; Neurocritical Care Committee of the Chinese Society of Neurology (NCC/CSN); Neurocritical Care Committee of China Neurologist Association (NCC/CNA). Criteria and practical guidance for determination of brain death in adults (2nd edition). *Chin Med J (Engl).* 2019 Feb 5;132(3):329–35.
22. Pravilnik o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja – NN 3/2006 [Internet]. Zagreb: Narodne novine; 2006 [pristupljeno 4.5.2022.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2006\\_01\\_3\\_92.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2006_01_3_92.html)
23. Srivastava V, Nakra M, K. AS, Dhull P, Ramprasad R, Lamba NS. Brain stem death certification protocol. *Med J Armed Forces India.* 2018 Jul;74(3):213–6.
24. Ganapathy K. Brain death revisited. *Neurol India.* 2018 Apr;66(2):308–15.
25. Sindrom zaključanog čovjeka. U: MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; c2014 [pristupljeno 3.5.2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/stupor-i-koma/sindrom-zakljucanog-covjeka>
26. Vegetativno stanje. U: MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; c2014 [pristupljeno 3.5.2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/stupor-i-koma/vegetativno-stanje>
27. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl.* 1974 Jul 13;2(7872):81–4.



28. Traumatska ozljeda mozga. U: MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; c2014 [pristupljeno 7.6.2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ozljede-i-trovanja/traumatska-ozljeda-mozga>
29. Stanišić M. Brain death [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 7.6.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:844227>
30. Sagishima K, Kinoshita Y. Pupil diameter for confirmation of brain death in adult organ donors in Japan. *Acute Med Surg.* 2017 Jan;4(1):19–24.
31. Kim DH, Kwon OY, Yang TW, Kim M, Lee J, Cho W, i sur. Reflex and Spontaneous Movements in Adult Patients during the Process of Determining Brain Death in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020 Mar 23;35(11):e71.
32. Saposnik G, Maurino J, Saizar R, Bueri JA. Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death. *Am J Med.* 2005 Mar;118(3):311–4.
33. Busl KM, Lewis A, Varelas PN. Apnea Testing for the Determination of Brain Death: A Systematic Scoping Review. *Neurocrit Care.* 2021 Apr;34(2):608–20.
34. Benzel EC, Gross CD, Hadden TA, Kesterson L, Landreneau MD. The apnea test for the determination of brain death. *J Neurosurg.* 1989 Aug;71(2):191–4.
35. Sołek-Pastuszka J, Saucha W, Iwańczuk W, Bohatyrewicz R. Evolution of apnoea test in brain death diagnostics. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(4):363–7.
36. Solek-Pastuszka J, Biernawska J, Iwańczuk W, Kojder K, Chelstowski K, Bohatyrewicz R, i sur. Comparison of Two Apnea Test Methods, Oxygen Insufflation and Continuous Positive Airway Pressure During Diagnosis of Brain Death: Final Report. *Neurocrit Care.* 2019;30(2):348–54.
37. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009 Mar;87(3):778–85.
38. Giani M, Scaravilli V, Colombo SM, Confalonieri A, Leo R, Maggioni E, i sur. Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients. *Intensive Care Med.* 2016 Jan;42(1):72–81.
39. Lang CJ. Apnea testing by artificial CO2 augmentation. *Neurology.* 1995 May;45(5):966–9.
40. Kim JJ, Kim EY. Identification of Hemodynamic Risk Factors for Apnea Test Failure During Brain Death Determination. *Transplant Proc.* 2019 Aug;51(6):1655–60.
41. Citerio G, Crippa IA, Bronco A, Vargiolu A, Smith M. Variability in Brain Death Determination in Europe: Looking for a Solution. *Neurocrit Care.* 2014 Dec 1;21(3):376–82.
42. MacDonald D, Stewart-Perrin B, Shankar JJS. The Role of Neuroimaging in the Determination of Brain Death. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 2018 Jul;28(4):374–9.

43. Savard M, Turgeon AF, Gariépy JL, Trottier F, Langevin S. Selective 4 vessels angiography in brain death: a retrospective study. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2010 Jul;37(4):492–7.
44. Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, Alexandrov AV. Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Mar;37(3):408–14.
45. Kasapoğlu US, Haliloğlu M, Bilgili B, Cinel İ. The Role of Transcranial Doppler Ultrasonography in the Diagnosis of Brain Death. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019 Oct;47(5):367–74.
46. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012 Sep;32(4):411–20.
47. Chakraborty S, Dhanani S. Guidelines for Use of Computed Tomography Angiogram as an Ancillary Test for Diagnosis of Suspected Brain Death. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol*. 2017 May;68(2):224–8.
48. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, i sur. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Sep;30(8):1566–70.
49. Nunes DM, Maia ACM, Boni RC, da Rocha AJ. Impact of Skull Defects on the Role of CTA for Brain Death Confirmation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Jul;40(7):1177–83.
50. Shankar JJS, Vandorpe R. CT perfusion for confirmation of brain death. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jul;34(6):1175–9.
51. Akdogan AI, Pekcevik Y, Sahin H, Pekcevik R. Assessment of Cerebral Circulatory Arrest via CT Angiography and CT Perfusion in Brain Death Confirmation. *Korean J Radiol*. 2021 Mar;22(3):395–404.
52. Sawicki M, Sołek-Pastuszka J, Chamier-Ciemińska K, Walecka A, Bohatyrewicz R. Accuracy of Computed Tomographic Perfusion in Diagnosis of Brain Death: A Prospective Cohort Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2018 May 4;24:2777–85.
53. Yildirim UM. Diagnostic Value of Perfusion MR Imaging as a Potential Ancillary Test for Brain Death. *J Belg Soc Radiol*. 2020 Sep 18;104(1):54.
54. Ozdemir S, Tan YZ, Ozturk FK, Battal F. Confirmation of Brain Death with Positron Emission Tomography. *J Pediatr Intensive Care*. 2020 Mar;9(1):51–3.
55. Aboubakr M, Yousaf MIK, Alameda G. Brain Death Criteria. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2022 [ažurirano 27.12.2021.; pristupljeno 10.4.2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545144/>
56. Sonoo M, Tsai-Shozawa Y, Aoki M, Nakatani T, Hatanaka Y, Mochizuki A, i sur. N18 in median somatosensory evoked potentials: a new indicator of medullary function useful for the diagnosis of brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Sep;67(3):374–8.
57. Shaw NA. The origin of the N20 component of the somatosensory evoked potential in man. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1986 Oct;64 ( Pt 5):471–5.

58. Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja – NN 144/2012 [Internet]. Zagreb: Narodne novine; 2012 [pristupljeno 25.5.2022.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012\\_12\\_144\\_3071.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_12_144_3071.html)
59. eGrađani – Gov.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; c2022. Darivanje organa [pristupljeno 15.5.2022.]. Dostupno na: <https://gov.hr/hr/darivanje-organa/782>
60. Gelb AW, Robertson KM. Anaesthetic management of the brain dead for organ donation. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 1990 Oct;37(7):806–12.
61. Kumar L. Brain death and care of the organ donor. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016 Jun;32(2):146–52.
62. Martin SD, Porter MB. Performing the Brain Death Examination and the Declaration of Pediatric Brain Death. *J Pediatr Intensive Care*. 2017 Dec;6(4):229–33.
63. Hon KL, Tse TT, Au CC, Lin WS, Leung TC, Chow TC, i sur. Brain death in children: a retrospective review of patients at a paediatric intensive care unit. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. 2020 Apr;26(2):120–6.
64. Kirschen MP, Francoeur C, Murphy M, Traynor D, Zhang B, Mensinger JL, i sur. Epidemiology of Brain Death in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173(5):469–76.
65. World Health Organization [Internet]. Geneva (Switzerland): World Health Organization; c2022. Coronavirus disease (COVID-19) [pristupljeno 27.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
66. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; c2022. Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community environments [ažurirano 5.4.2021.; pristupljeno 27.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>
67. Radaideh Y, Garg R, Abdalla AA, Patel AD, John S, Da Silva I. Challenges in Brain Death Determination and Apnea Testing for Patients with COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2020 Dec;29(12):105419.
68. Ahlawat A, Carandang R, Heard SO, Muehlschlegel S. The Modified Apnea Test During Brain Death Determination: An Alternative in Patients With Hypoxia. *J Intensive Care Med*. 2016 Jan;31(1):66–9.
69. Valdes E, Agarwal S, Carroll E, Kvernland A, Bondi S, Snyder T, i sur. Special considerations in the assessment of catastrophic brain injury and determination of brain death in patients with SARS-CoV-2. *J Neurol Sci*. 2020 Oct 15;417:117087.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5.4.1997. u Požegi, Republika Hrvatska. Pohađala sam OŠ „Dobriša Cesarić“ u Požegi. Maturirala sam 2016. u Gimnaziji Požega (prirodoslovno-matematički smjer) s odličnim uspjehom. Iste sam godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu koji završavam u roku s odličnim uspjehom.

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja, dvije sam godine vodila srednjoškolski tim prve pomoći koji je ostvario dva treća mjesta na regionalnim natjecanjima mladih Hrvatskog Crvenog križa. Također, ak. god. 2015./2016. primala sam stipendiju namijenjenu darovitim srednjoškolskim učenicima Požeško-slavonske županije.

Tijekom studija bavila sam se mnogim aktivnostima. Ak. god. 2016./2017., 2017./2018. i 2018./2019. djelovala sam kao demonstratorica na katedri za anatomiju dok sam ak. god. 2021./2022. djelovala kao demonstratorica na katedri kliničke propedeutike pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu. 2019./2020. obnašala sam funkciju asistentice u odboru za medicinsku edukaciju zagrebačkog CROMSIC-a., a 2020./2021. sudjelovala sam u radu vodstva Studentske sekcije za infektologiju.

Govorim i pišem engleski jezik. Osposobljena sam za upravljanje vozilima B kategorije. Napredna sam korisnica Microsoft Office paketa, a početna korisnica u programskim jezicima Python i C++.

Slobodno vrijeme volim povoditi u prirodi ili teretani. Vozim bicikli na duže relacije, planinarim i bavim se veslanjem.

E-mail: klara.petosic5@gmail.com