

**bezvědomí
nitrolební hypertenze
smrt mozku
dárce orgánů**

Eva Kieslichová
KARIP, Transplantcentrum



Vědomí:

- ✓ stav uvědomování si sama sebe, svého okolí, schopnost adekvátně reagovat na vnitřní a vnější podněty a jednat podle své vůle
- ✓ vazba na správnou činnost ARAS, na normální kognitivní funkce a na správnou funkci mozkové kůry

2 základní modality:

- ✓ **Vigilita (bdělost):** stupeň schopnosti reagovat na podněty prostředí
→ integrita retikulární formace rostrální části kmene a diencefala s kůrou hemisfér
- ✓ **Lucidita (jasnost):** určuje kvalitu a obsah bdělého stavu
- ✓ **Bez vigility není lucidita**

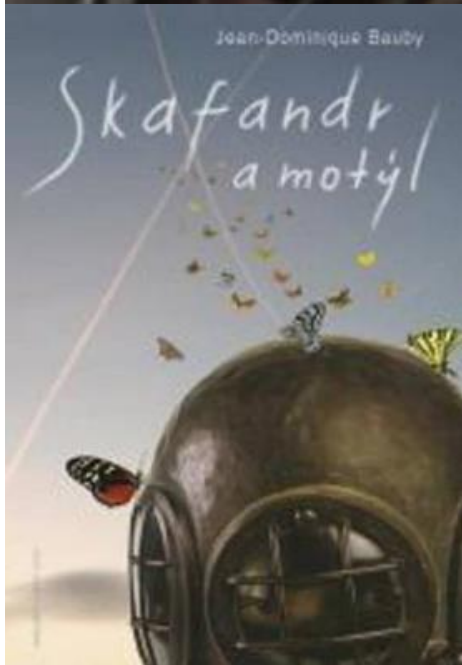
- Posouzení stavu vědomí = základ vyšetření pacienta
- Rychlá diagnostika poruchy, identifikace příčiny – zásadní pro další postupy
- Odstranění vyvolávající příčiny
- Podpůrná terapie

- Diferenciální diagnostika poruchy vědomí
- (CAVE locked-in syndrom)



locked-in syndrom

léze mozkového kmene
poškozená ventrální část Varolova mostu



Poruchy vědomí:

- ✓ Kvantitativní = porušena bdělost
- ✓ Kvalitativní = porušena lucidita



Kvantitativní poruchy vědomí:

souhra ARAS a mozkových hemisfér

- ✓ **Somnolence:** zvýšená spavost, probudný podnětem, schopen slovního kontaktu, odpovídá pomalu, jednoduše, vyhoví jednoduché výzvě
- ✓ **Sopor:** není probudný běžným oslovením ani hlasitou slovní výzvou, zachovány mimické reakce na bolestivý podnět, cílené obranné pohyby HK, necílené nebo únikové reakce končetin na zevní podnět
- ✓ **Koma:** nejzávažnější stav, chybějí všechny elementy aktivity kortexu
hluboké koma: 0 motorická aktivita, změny tepu a dechu
areaktivní koma: absence jakékoliv reakce

Kvalitativní poruchy vědomí:

postižen obsah a kvalita vědomí
delirantní stavy

příčiny:

- ✓ **Léze strukturální** - CMP, infekce, tumory, traumata
- ✓ **Anoxické** – plicní, kardiální
- ✓ **Metabolické, toxické** – symetrické difuzní poškození
intoxikace (alkohol, opioidy, benzodiazepiny, CO, houby)
metabolické (hypoglykémie, DM koma s ketoacidózou, uremická a jaterní encefalopatie, infekce, poruchy iontů, ABR)
endokrinopatie (hypothyreóza, panhypopituitarismus)

posouzení stavu vědomí

Glasgow Coma Scale

Otevření očí	dospělí a větší děti
1	neotvírá
2	na bolest
3	na oslovení
4	spontánně
Nejlepší hlasový projev	
1	žádný
2	nesrozumitelné zvuky
3	jednotlivá slova
4	neadekvátní slovní projev
5	adekvátní slovní projev
Nejlepší motorická odpověď	
1	žádná
2	na algický podnět nespecifická extenze
3	na algický podnět nespecifická flexe
4	na algický podnět úniková reakce
5	na algický podnět cílená obranná reakce
6	na výzvu adekvátní motorická reakce
Vyhodnocení	
nad 13	žádná nebo lehká porucha
9–12	středně závažná porucha
do 8	závažná porucha

Porucha vědomí

lehká (GSC 15–13)

střední (GSC 12–9)

těžká (GSC 8–3)

Syndrom nitrolební hypertenze

nitrolební tlak (ICP) = tlak uvnitř dutiny lebeční



Příčiny zvýšeného ICP

- traumatické, netraumatické
- expanzivní procesy
 - epidurální, subdurální, intraparenchymové krvácení
 - tumor
- zvýšení objemu mozkové tkáně (edém mozku)
- zvýšený intravaskulární objem (brain swelling)
- zvýšený objem mozkomíšního moku (hydrocefalus)
 - při obstrukci likvorových cest např. koagulem nebo edémem v zadní jámě

primární inzult → nitrolební patologie → sekundární poškození



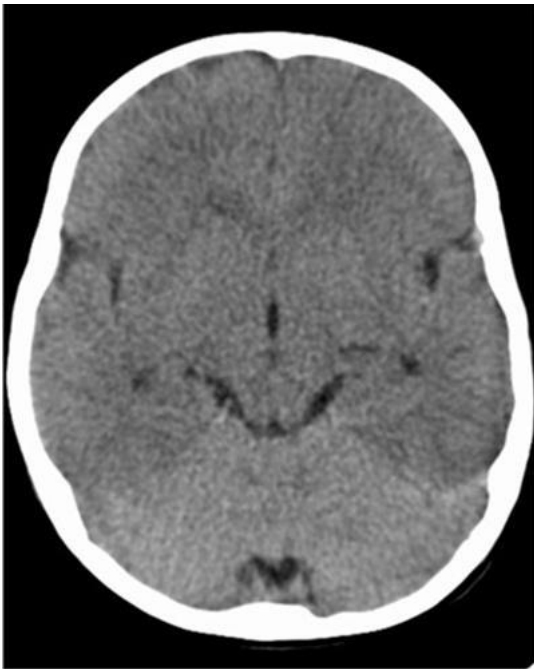
Primární a sekundární poškození mozku

- primární poškození mozku
 - přímý důsledek úrazového děje
 - např. subdurální, epidurální hematom, kontuze, difuzní axonální poranění, ...
- sekundární poškození mozku
 - nepřímé důsledky hypoxie, hypoperfuze (šok), edém mozku, hyperkapnie, poruchy koagulace, infekce

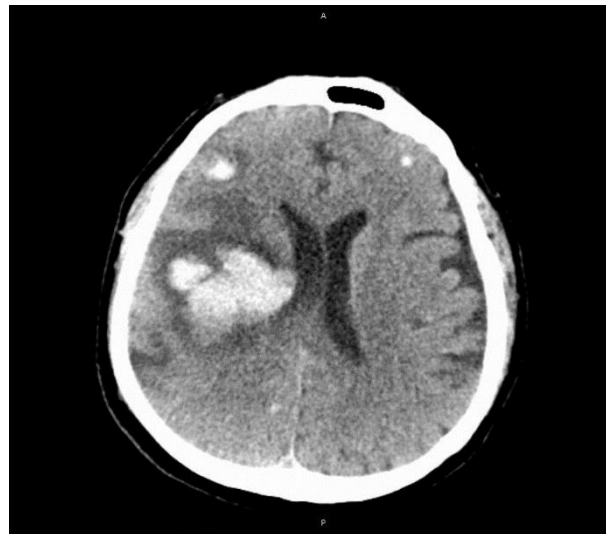
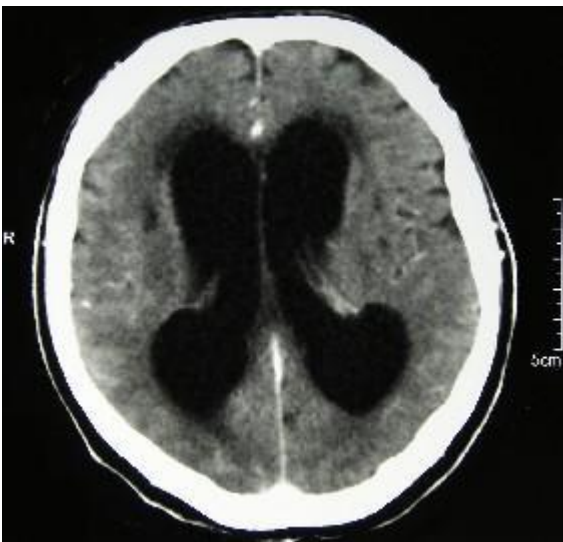


Edém mozku

- edém mozku je abnormální akumulace tekutiny v mozkové tkáni, vedoucí ke zvýšení objemu mozku
- cytotoxický edém
 - důsledek hypoxie, ischemie, toxického poškození
 - patofyziologie: selhání iontových pump a následný buněčný edém
- vazogenní
 - poškození hematoencefalické bariéry
 - zvýšené množství tekutiny bohaté na proteiny v intracelulárním prostoru



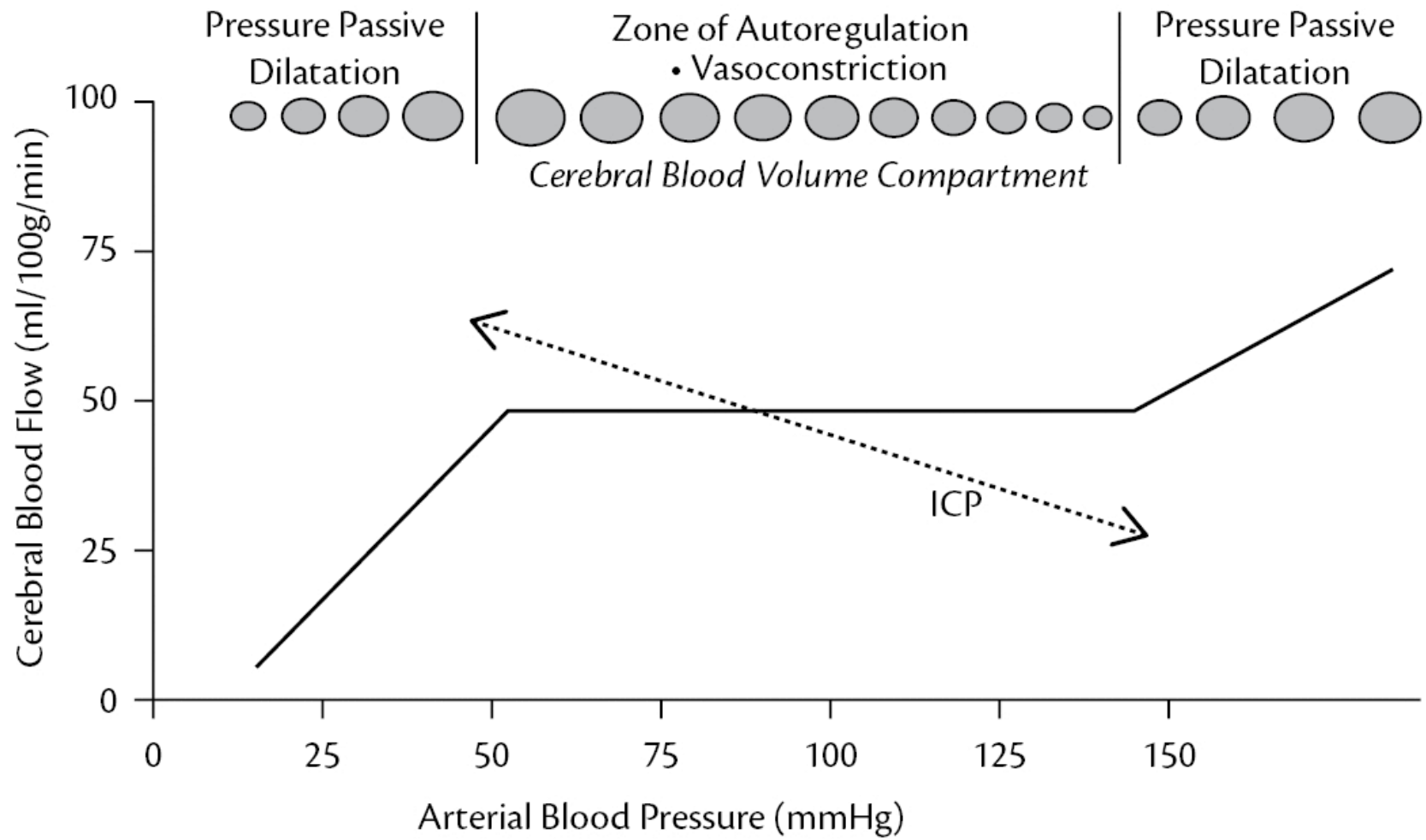
Edém mozku
Tumor
Hydrocefalus
Krváčení



Autoregulace průtoku krve mozkem

udržuje konstantní průtok krve mozkem při výkyvech středního arteriálního tlaku (obvykle mezi 50 a 150 mmHg)

mimo tyto hranice průtok krve mozkem sleduje pasivně systémový TK



Vliv pO₂ a pCO₂ na CBF

- Při konstantním CPP zvyšuje pCO₂ CBF zhruba lineárně v rozmezí 2.7 – 10.5 kPa
 - 2.7 kPa = 50% CBF, 10.5 = 200% CBF
 - Snížení z 5.3 na 2.7 kPa vede k poklesu intrakraniálního objemu o 10-14 ml
- pO₂ pod 6.7 kPa = prudká vasodilatace

↑ zvýšení PaCO₂ a s↓ pH → snížení CVR a tím ke zvýšení CBF
↓ PaCO₂ a ↑ zvýšení pH → konstrikce mozkových arteriol

Monro-Kellie doktrína

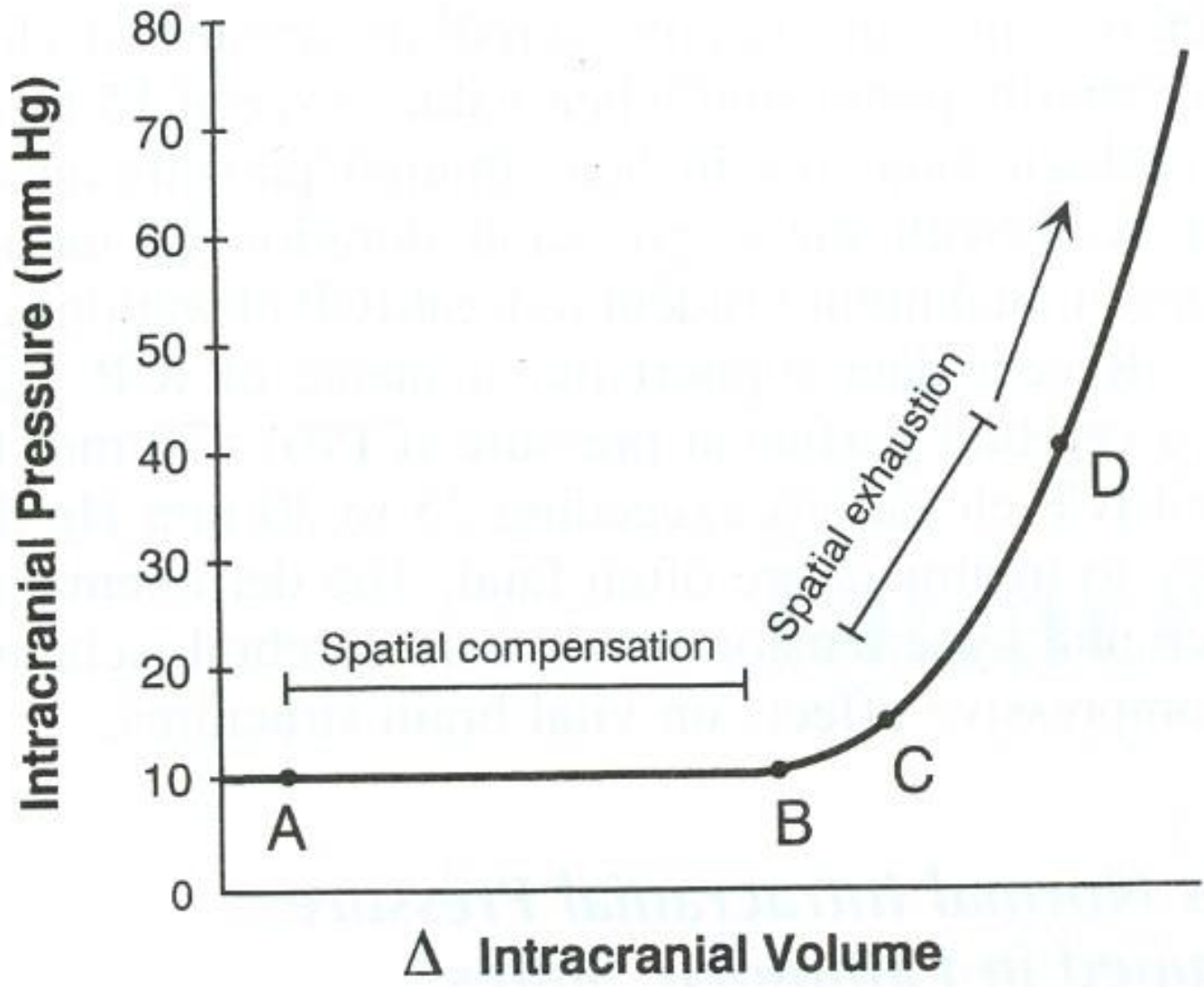
objem dutiny lebeční:

mozek 80%, objem krve v mozku (CBV) 10% a množství mozkomíšního moku (CSF) 10%

intrakraniální tlak (ICP)

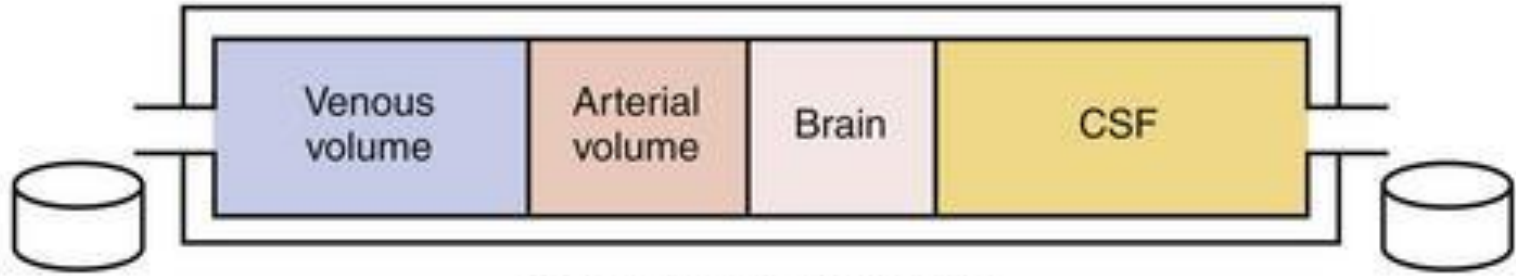
závisí na interakci objemu těchto tří součástí s objemem dutiny lební

- **Nitrolební struktury jsou nestlačitelné**
- **Zvýšení objemu jednoho kompartmentu → snížení objemu ostatních kompartmentů**
- **Vyčerpání kompenzačních možností – nárůst nitrolebního tlaku**

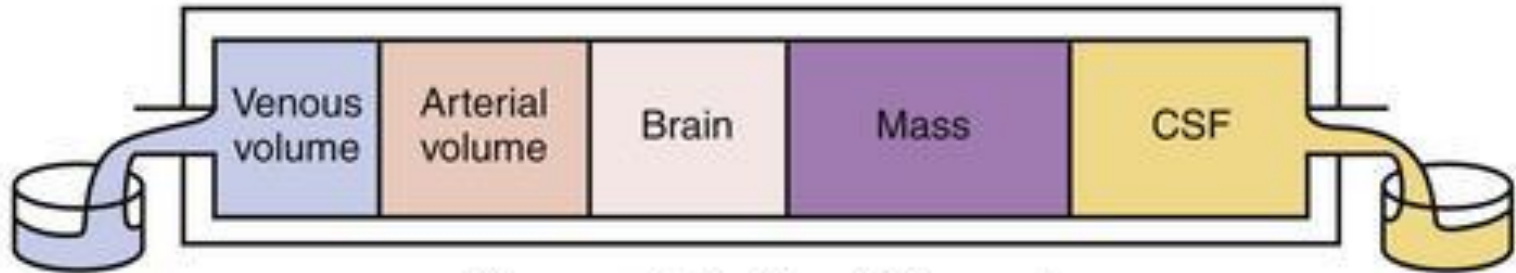


Monroe-Kellie doctrine(1783)

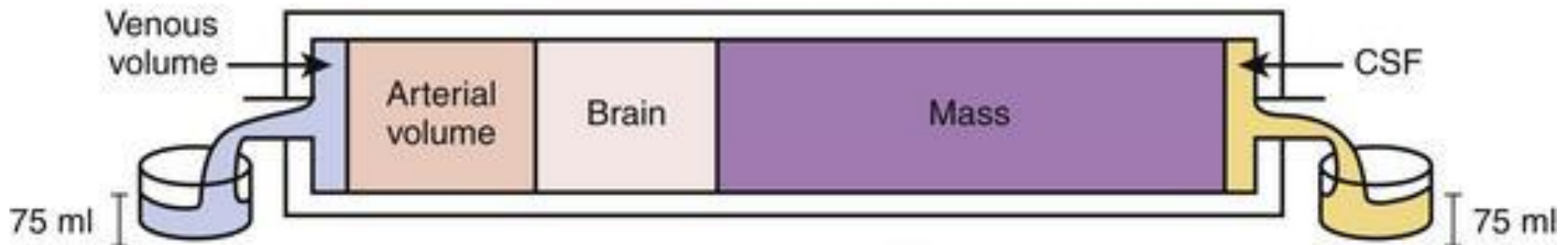
INTRACRANIAL COMPENSATION FOR EXPANDING MASS



Normal state - ICP normal



Compensated state - ICP normal



Uncompensated state - ICP elevated

porucha perfuze mozku při zvýšeném nitrolebním tlaku

normální nitrolební tlak (ICP) je 0 – 10 (15) mm Hg

- ICP 16–20 mm Hg lehká hypertenze
- ICP 21–40 mm Hg střední hypertenze
- ICP 41–60 mm Hg těžká nitrolební hypertenzi
- ICP > nad 60 mm Hg kritické hodnoty

cerebrální perfuzní tlak

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

CPP – cerebral perfusion pressure

MAP – mean arterial blood pressure

normální hodnota mozkového perfuzního tlaku (CPP) = 70-100mmHg

- bezpečný CPP > 50 mmHg
- CPP 30- 50 mm Hg vede k reverzibilní funkční poruše
- CPP < 30mm Hg vede k nevratným změnám

terapie při ICP nad 20 mmHg a poklesu CPP pod 50 mmHg

Kompenzační mechanismy

Vstupní podmínky (stupeň atrofie mozku)

Velikost nitrolební patologie

Rychlost nástupu patologie (tumor s pomalým nárůstem vs masivní akutní krvácení)

Časné mechanismy

Přesun mozkomíšního moku extrakraniálně

Cca 150ml u dospělého

Redukce objemu krve

Pozdní (při neléčené nitrolební hypertenzi)

Herniace mozku

Cushingova trias:

–Hypertenze s velkým systolicko – diastolickým rozdílem

vzestup tlaku krve jako reflexní snaha o udržení mozkové perfuze (CPP)

–Bradykardie (dráždění n. vagus)

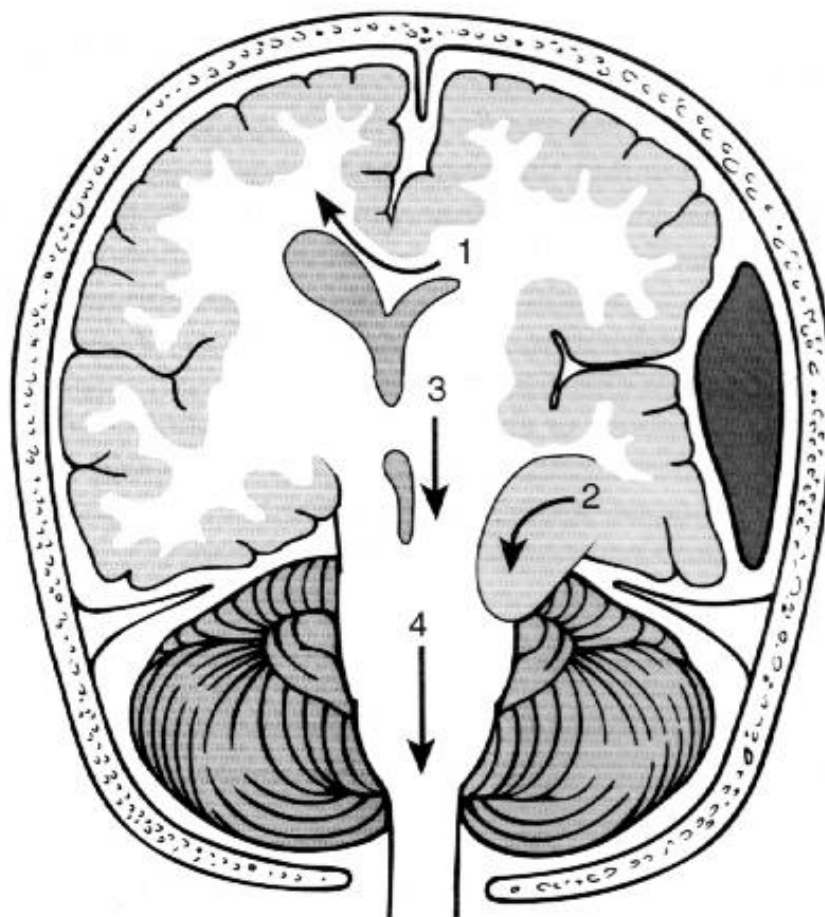
–Nepravidelné dýchání

Kompenzační mechanismy jsou efektivnější při pomalém nárůstu nitrolebního tlaku




Důsledky zvýšeného ICP

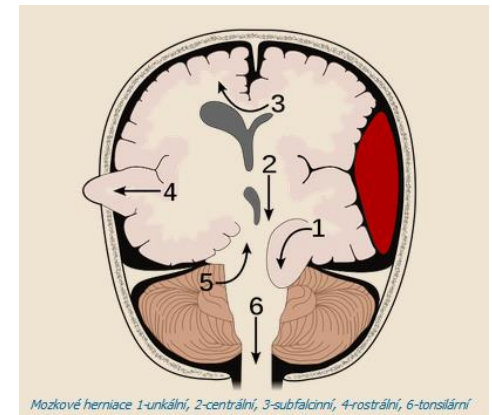
- mozkové herniace
 1. subfalcinní
 2. tentoriální
 3. kaudální posun mozkového kmene
 4. okcipitální herniace
- tkáňová hypoxie



Klinické příznaky syndromu nitrolební hypertenze:

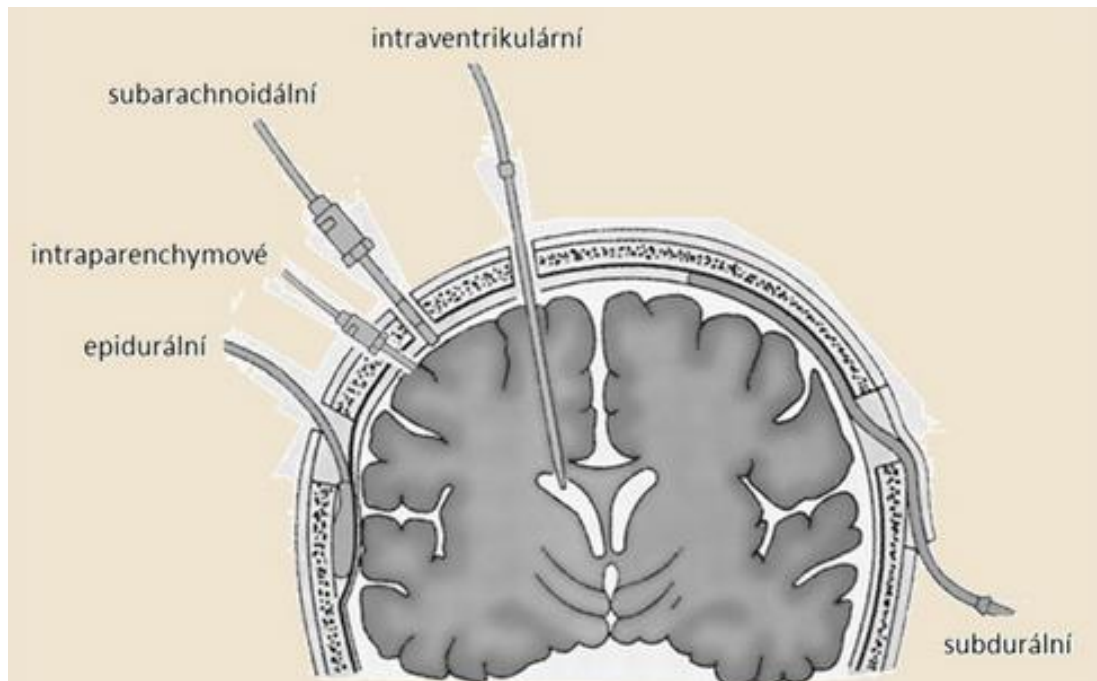
- **bolest hlavy** – často horší vleže a při použití břišního lisu, nereagující na běžná analgetika
- **bolesti za očima** či při pohybech bulbů
- **zvracení** – náhlé, někdy bez nauzey (projektilové zvracení)
- **vertiginózní stavy**
- **zrakové obtíže** – rozmazané vidění, diplopie, ztráta zraku
- **ložiskové příznaky** dle lokalizace patologie
- **meningeální příznaky**
- **vzestup krevního tlaku** a zpomalení srdeční frekvence
- **porucha vědomí** (kvantitativní či kvalitativní)

při progresi stavu  vyčerpání kompenzačních mechanismů
mozek je vtlačován do fyziologických otvorů - vznikají konusové příznaky



Diagnostika nitrolební hypertenze

- anamnéza, klinické vyšetření, neurolog
- zobrazovací metody (RTG, CT, MR)
- vyšetření očního pozadí (edém papily)
- EEG
- měření intrakraniálního tlaku
 - intraparenchymové
 - intraventrikulární



Terapie nitrolební hypertenze

základ léčby

manipulace s objemem jednotlivých kompartmentů, které se na nitrolebním tlaku podílejí - objem likvoru, krve, intersticiální tekutiny

Cíl terapie:

CBF 55-60 ml/min/100g mozkové tkáně

ICP < 20 mmHg

CPP > 50mmHg



Strategie léčby NH je založena na:

- časné diagnóze
- rozpoznání a léčby příčiny
- eliminace/ terapie sekundárních intrakraniálních a extrakraniálních ischemických inzultů
- chirurgické intervence v případě její indikace

**Porucha vědomí (GCS ≤ 8) intubace, UPV,
analgo-sedace (propofol, sufenta)
monitorace ICP, CPP**

**prevence edému mozku: elevace hlavy $20^\circ - 30^\circ$, neutrální pozice
prevence a terapie objemového přetížení
eliminace faktorů zvyšujících ICP, CAVE katetry
normotermie, MAP > 70 mmHg**

elevace nitrolebního tlaku:

- iv manitol 0,5-1g/kg při S-osmol < 320 mOsmol/l
- Na v séru 145-155 mmol/l
- prohloubení sedace: barbituráty: bolusové dávky (10 mg/kg)
barbiturátové koma / propofol
- mírná hypotemie $32-34^\circ\text{C}$
- indomethacin 25 mg

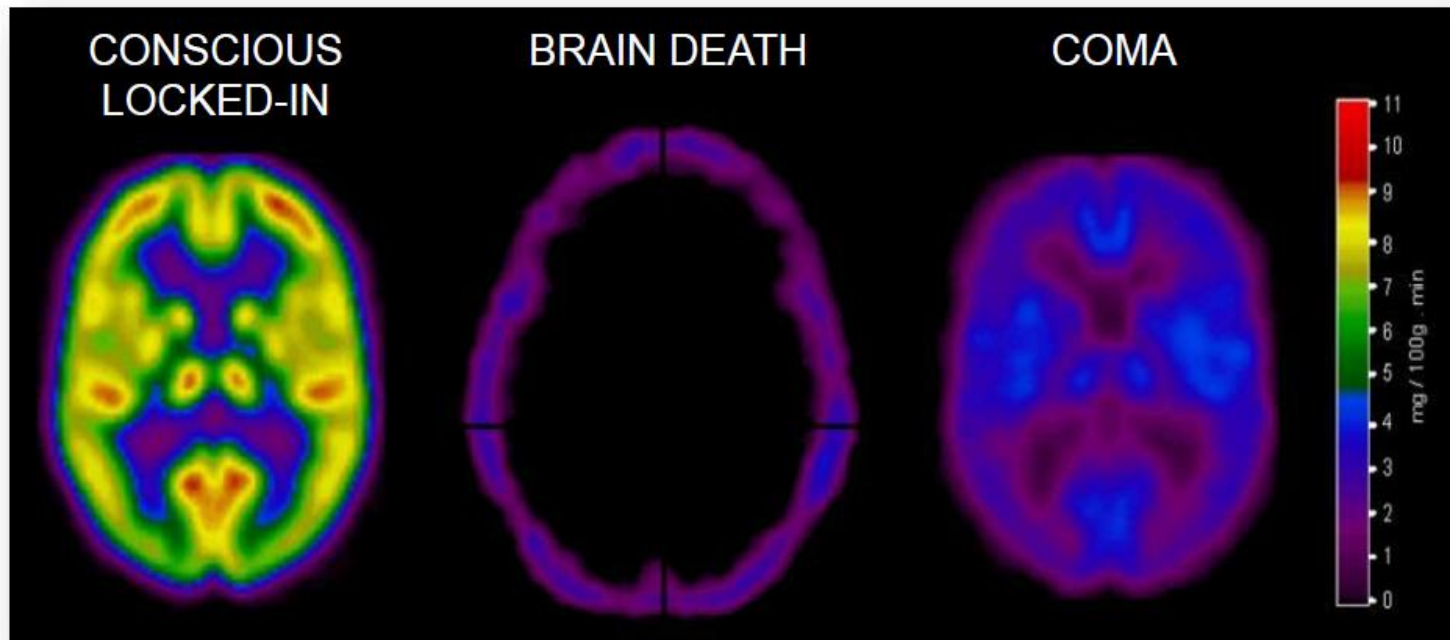
hyperventilace: ne rutinně, krátkodobě za kontroly ICP

$P_a\text{CO}_2$ 4,7-5,2 kPa + $S_j\text{O}_2$ 55-75%

Smrt mozku

PET Brain metabolism

COMA
SCIENCE GROUP



Laureys, *Nature Reviews Neuroscience*, 2005

Diagnostická kritéria smrti mozku

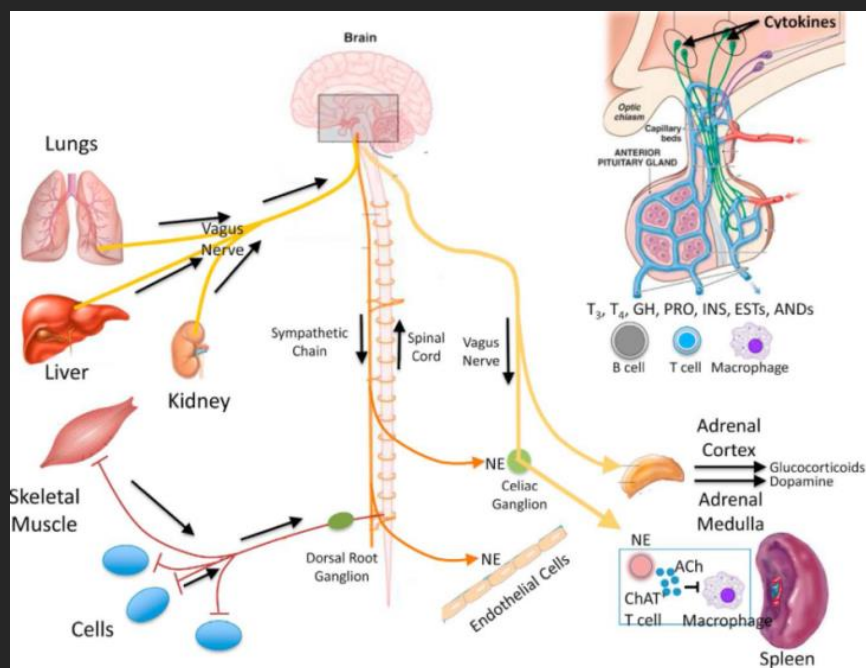
- hluboké bezvědomí
- vyloučení potenciálně reverzibilních příčin kómatu
- chybění kmenových reflexů
- absence motorické odpovědi
- zástava spontánního dýchání → apnoický test

intoxikace
tlumivé a relaxační účinky léčiv
metabolický nebo endokrinní rozvrat
primární podchlazení

Patofyziologické změny provázející smrt mozku

- dysregulace autonomního nervového systému
- dysfunkce neuroendokrinního systému
- **zánětlivá reakce, imunologická aktivace** → histologické poškození orgánů

hyperdynamická fáze “catecholamine storm”
hypodynamická fáze (hypotenze)



system	důsledky smrti mozku
kardiovaskulární	myokardiální poškození ztráta vaskulárního tonu dysrytmie hypovolémie hemodynamická nestabilita (hypertenze, hypotenze)
plicní	zvýšení kapilární permeability neurogení plicní edém
endokrinní	hypotalamo/hypofyzární dysfunkce hypotermie diabetes insipidus hypernatrémie hyperglykémie
hematologický	koagulopatie diseminovaná intravaskulární koagulace
imunitní	systemová zánětlivá reakce endoteliální poškození

koncept mozkové smrti – coma dépassé

P. Mollaret a M. Goulon popsali „le coma dépassé“ (ireverzibilní kóma) u 23 pacientů v hlubokém bezvědomí, s absencí spontánní ventilace, bez výbavných kmenových reflexů, polyurií, hypotenzí a absencí EEG aktivity – UPV, infuze noradrenalinu

1959

REVUE NEUROLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

LE COMA DÉPASSÉ (MÉMOIRE PRÉLIMINAIRE)

PAR M^{rs} L.

P. MOLLARET et M. GOULON

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

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

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

DÉFINITIONS.

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

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

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

P. MOLLARET ET M. GOULON

TABLÉAU I.

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

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

Le coma dépassé Rev Neurol 1959

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

termín ireverzibilní koma – spojení s mozkovou smrtí
mozková smrt = smrt jedince

předpoklady

nepřítomnost hypotermie s teplotou tělesného jádra $< 32,2\text{ }^{\circ}\text{C}$
+ intoxikace + přípravky tlumící CNS aktivitu

neurologická kritéria

koma, absence jakéhokoli vnímání a reakce na podněty
absence pohybů a dýchání
areflexie

potvrzení

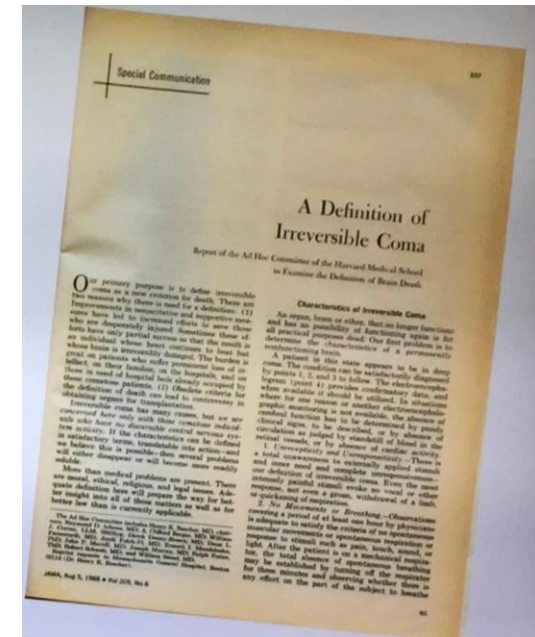
vymizení EEG aktivity (izoelektrický záznam min 10 min)

trvání

všechny testy, opakované po ≥ 24 hodinách – beze změny

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

x běžná kritéria smrti (kardiorespirační) → **příčina smrti - vymizení všech mozkových funkcí**



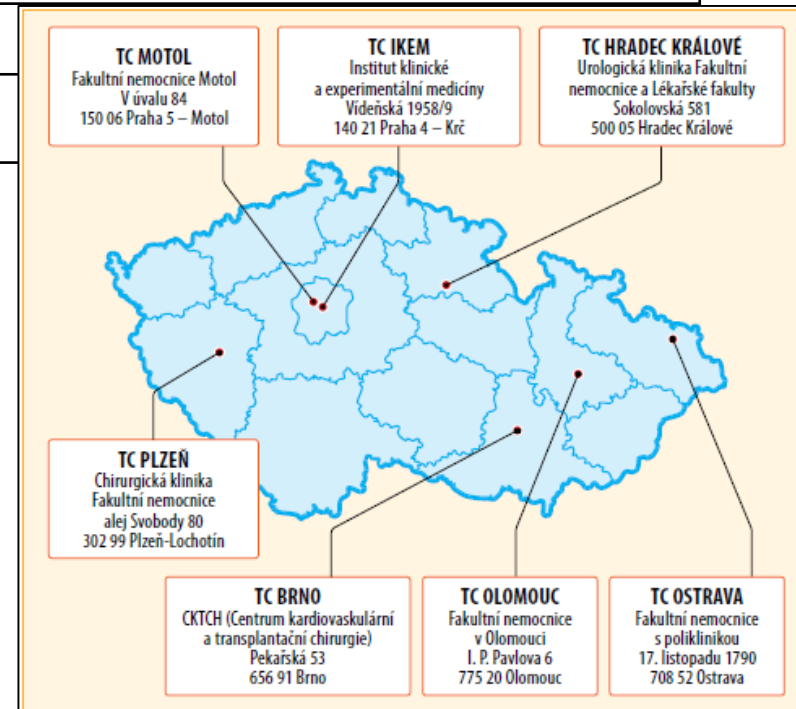
**dárce orgánů
a transplantační medicína**

Základní pojmy

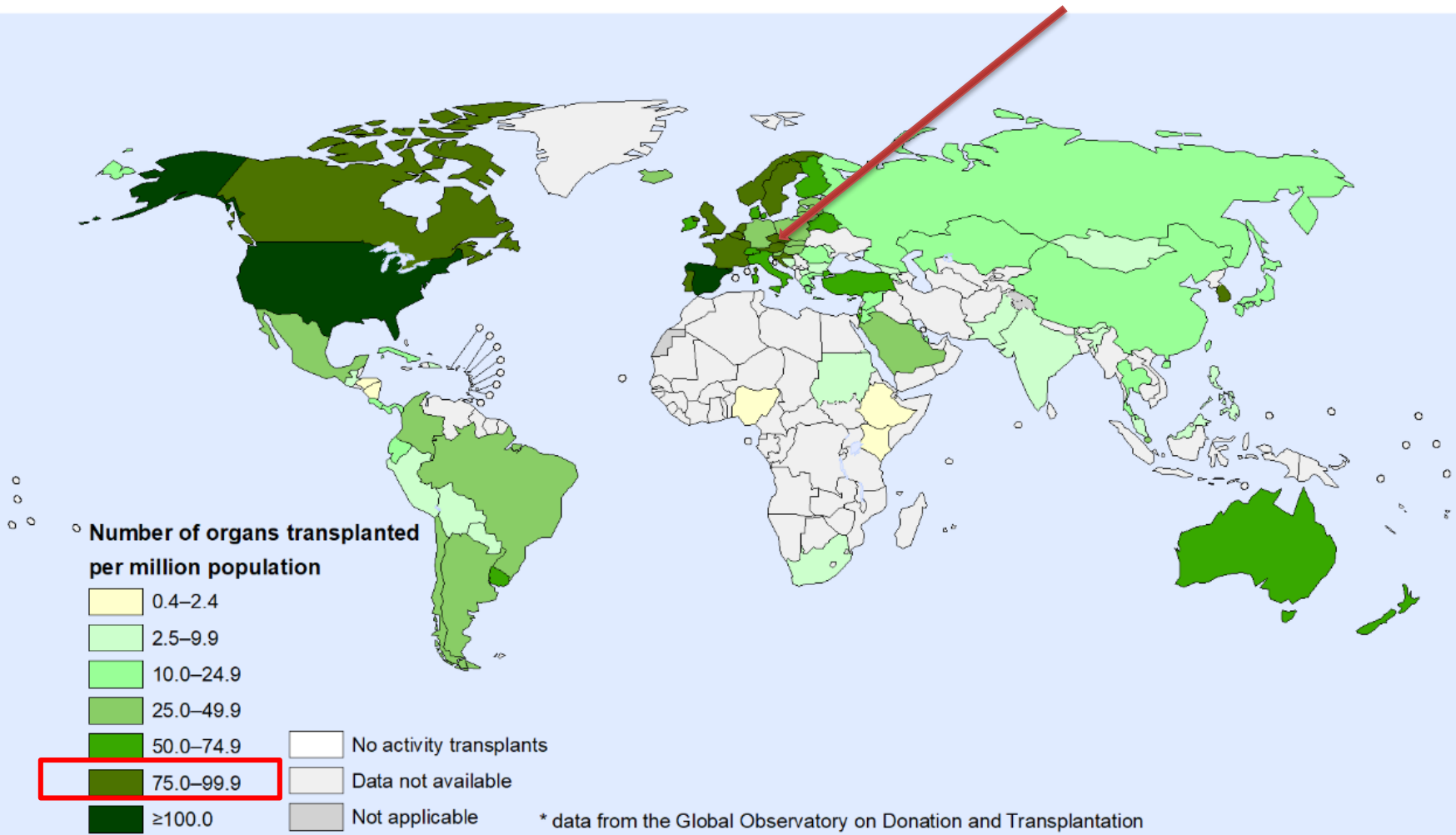
- **ortotopická transplantace/heterotopická transplantace**
- **čekací listina:** registr čekatelů na transplantaci
- **studená ischemie:** doba od počátku promývání orgánu konzervačním roztokem do doby obnovení průtoku krve v orgánu po transplantaci
(srdce, plíce do 4 hod, játra do 12 hod, pankreas do 16 hod, ledviny do 30 hod)
- **teplá ischemie:** doba od zástavy oběhu dárce do zahájení promývání orgánu konzervačním roztokem (cíl: 0)
- **cross-match:** reakce mezi lymfocyty dárce a sérem příjemce
- **rejekce:** imunologická reakce mezi obrannými mechanizmy příjemce a antigeny dárce, která může vést ke zničení štěpu

transplantační centrum	transplantační programy
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha	srdce, játra (dospělí i děti), ledviny, slinivka břišní, Langerhansovy ostrůvky, tenké střevo, děloha, kombinace orgánů
Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno	srdce, játra, ledviny, kombinace orgánů
Fakultní nemocnice Motol, Praha	plíce, srdce (děti), ledviny (děti)
Fakultní nemocnice Ostrava	ledviny
Fakultní nemocnice Plzeň	ledviny
Fakultní nemocnice Olomouc	ledviny
Fakultní nemocnice Hradec Králové	ledviny

www.kst.cz



Global transplantation activities of solid organs, 2017*



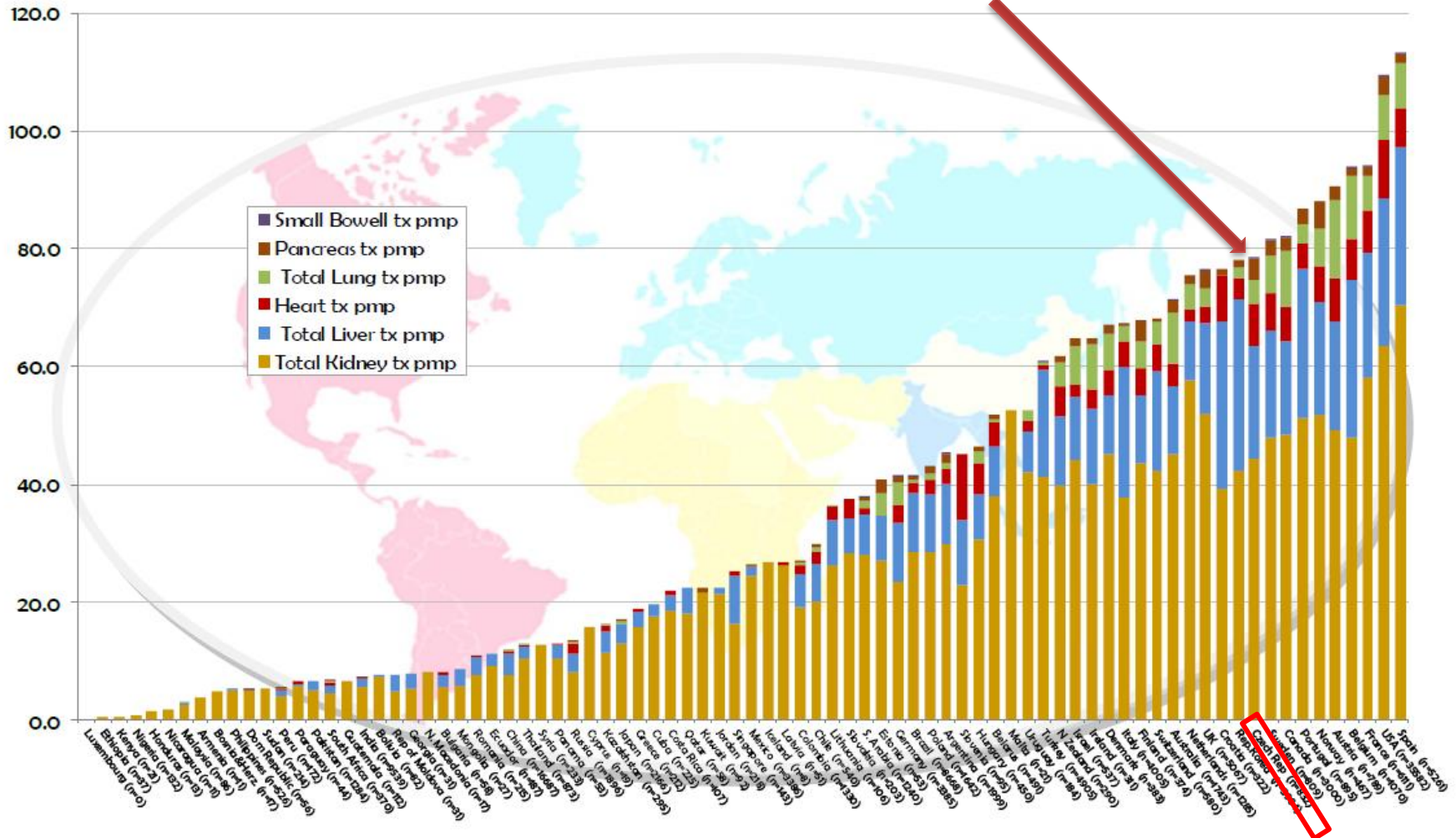
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Global Observatory on Donation & Transplantation. Map Production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization



© WHO 2019. All rights reserved.

Transplant activity per type of organ (pmp). 2017



Transplantační zákon

upravuje podmínky darování, odběrů a transplantací orgánů lidského původu za účelem poskytování léčebné péče

Definice smrti

- nevratná ztráta funkce celého mozku, včetně mozkového kmene nebo
- nevratná zástava krevního oběhu

Dárce orgánů

- žijící
- Zemřelý
 - po smrti mozku
 - po nevratné zástavě cirkulace

předpokládaný souhlas	informovaný souhlas
Argentina	Austrálie
Belgie	Dánsko
Bulharsko	Chile
Ceská republika	Irsko
Estonsko	Kanada
Finsko	Litva
Francie	Německo
Chorvatsko	Nizozemsko
Itálie	Nový Zéland
Izrael	Rumunsko
Kostarika	Spojené státy americké
Lotyšsko	Španělsko
Maďarsko	Velká Británie
Norsko	Venezuela
Panama	
Polsko	
Portugalsko	
Rakousko	
Řecko	
Singapur	
Slovensko	
Slovinsko	
Švédsko	

princip předpokládaného souhlasu – předpokládaného nesouhlasu

Kontraindikace odběru orgánů:

- **zemřelý/zákonný zástupce vyslovil nesouhlas**

Národní registr osob nesouhlasících s posmrtným odběrem orgánů
vyslovení nesouhlasu v nemocnici před oš. lékařem + svědkem

- **zemřelého nelze identifikovat**
- **medicínské kontraindikace - ohrožení života příjemce → screening dárce**
anamnéza a fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, radiologické vyšetření, odběr orgánů, pitva

Dárce po smrti mozku

dárce po smrti mozku

donation after brain death **DBD**

Za jakých podmínek lze uvažovat o smrti mozku?

Hluboké bezvědomí

Absence spontánní dechové aktivity

Nutno vyloučit jiné příčiny:

intoxikace

tlumivé a relaxační účinky léčiv

metabolický nebo endokrinní rozvrat

primární podchlazení

zornicová areflexie (oboustranné chybění fotoreakce)

nepřítomnost korneálního reflexu oboustranně

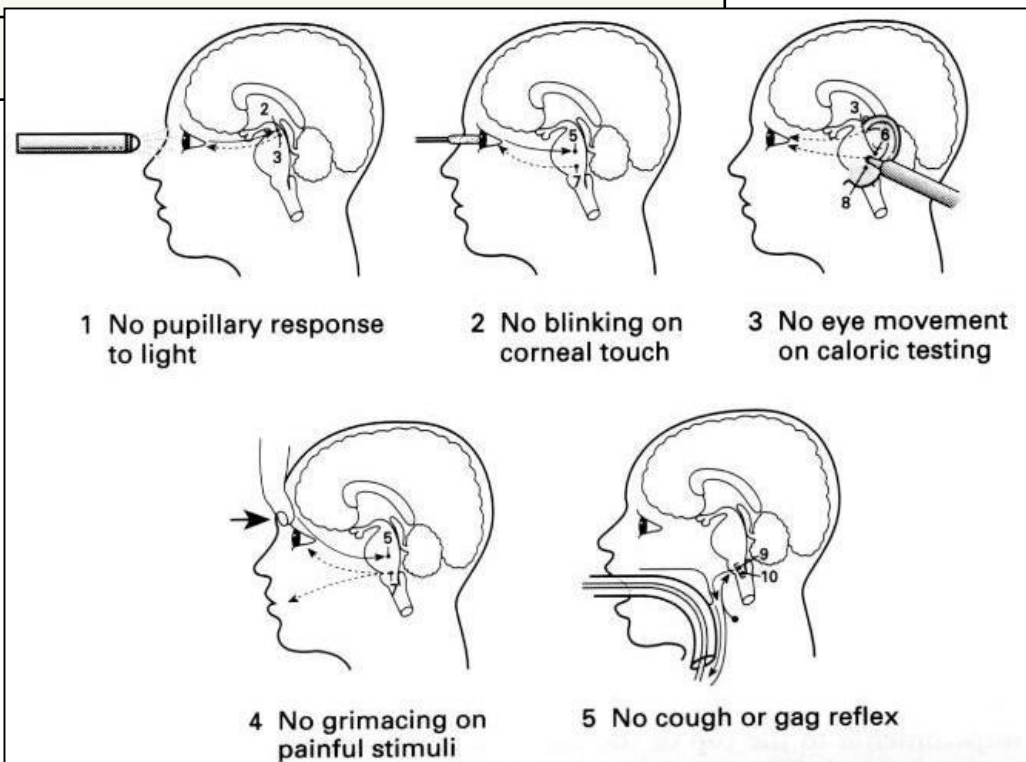
chybění vestibulookulárního reflexu oboustranně

**absence motorické reakce na algický podnět aplikovaný v inervační oblasti
hlavových nervů**

**nepřítomnost kašlacího reflexu nebo jakékoliv motorické reakce na
hluboké tracheobronchiální odsávání**

trvalá zástava spontánního dýchání prokázaná apnoickým testem

hluboké bezvědomí



vyšetření potvrzující nevratnost klinických známek smrti mozku

angiografie mozkových tepen

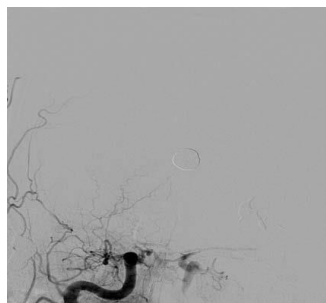
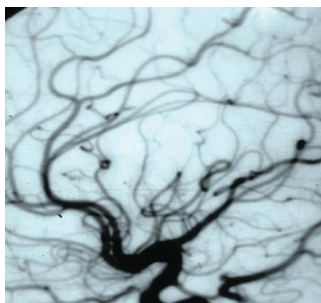
mozková perfuzní scintigrafie

počítačová tomografická angiografie

transkraniální dopplerovská ultrasonografie

vyšetření sluchových kmenových potenciálů (BAEP)

jasně objektivně prokázaná těžká strukturální infratentoriální léze
= provádí se pouze klinické vyšetření!



- záznam o provedených vyšetřeních do předepsaného formuláře
- *okamžik smrti* je čas zjištění smrti uvedený v protokolu lékařem B

Principy péče o dárce po smrti mozku

Dárce po smrti mozku potřebuje intenzivní péči.

Nejdůležitější cíle terapie:

- hemodynamická stabilizace
- podpora homeostázy až do odběru orgánů

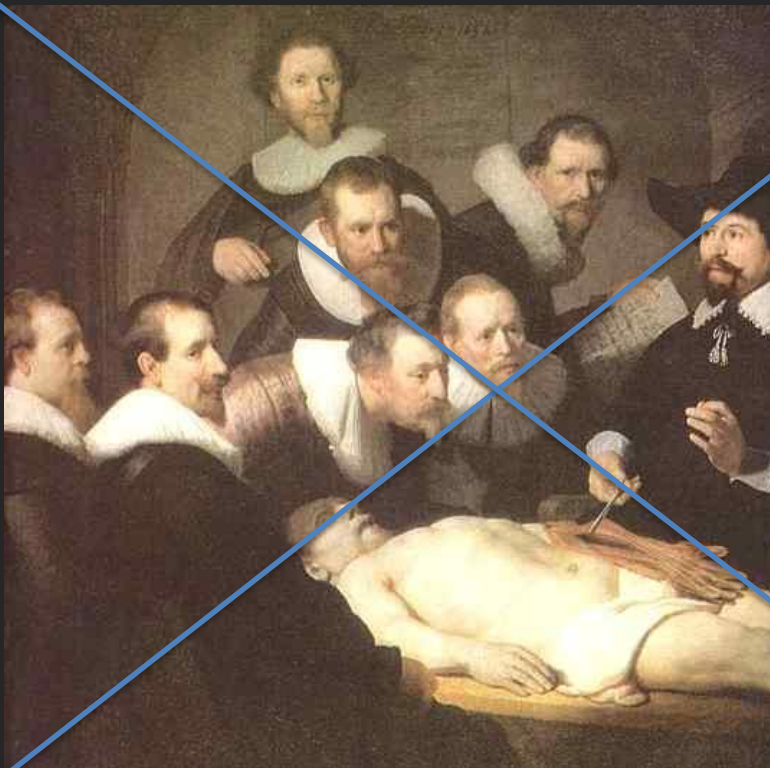
Změna paradigmatu:

optimální podmínky
pro
zotavení mozku



optimální podmínky
pro
zotavení orgánů

Odběr orgánů



co nejdříve po potvrzení smrti mozku

velký operační výkon, několik chirurgických týmů

krevní ztráty

spinální reflexy, neuromuskulární reflexy, kardiovaskulární reflexy

cross clamping ascendentní aorty (CIT)

Dárce po nevratné zástavě cirkulace

Kategorie DCD dárců

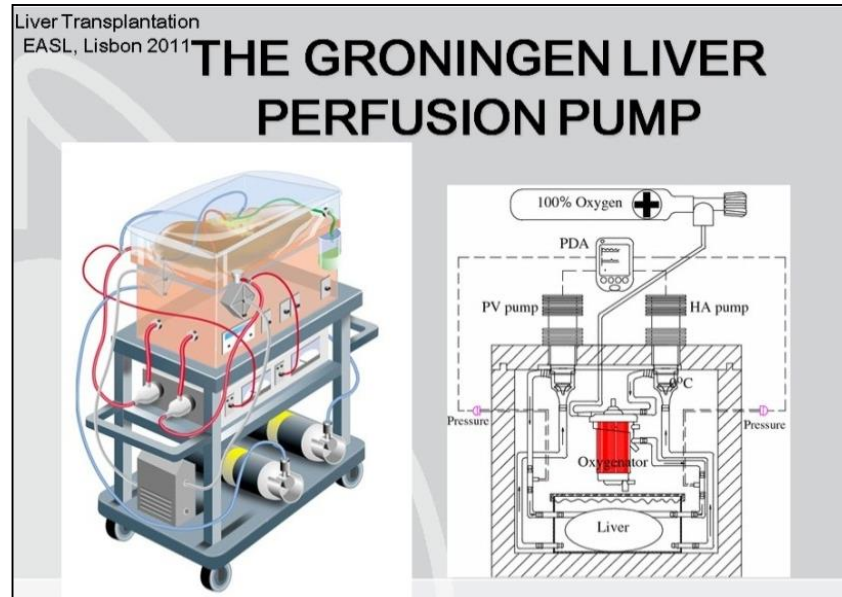
1994 by Maastricht, Netherlands

1	srdeční zástava mimo nemocnici, žádný pokus o resuscitaci tzv. přivezený zemřelý Emergency	nekontrolovaný
2	srdeční zástava a následně neúspěšnou resuscitaci, v nemocnici nebo mimo ni Emergency	nekontrolovaný
3	srdeční zástava po plánovaném odnětí podpůrné péče – přechod na paliativní péči: v podmínkách ICU ICU	kontrolovaný
4	srdeční zástava u DBD čekajícího na odběr orgánů nebo v jeho průběhu ICU	nekontrolovaný/ nekontrolovaný
5	neočekávaná srdeční zástava u pacienta v nemocnici mimo ICU (nově od r. 200)	nekontrolovaný

V ČR: DCD maastrichtské kategorie III (event. IV) a II.

Ex vivo perfuze orgánů

ledviny: kontinuální pulzatilní perfuze
játra: normotermická recirkulace
plíce: normotermická perfuze



Pohovor s rodinou

ošetřující lékař, sestra

doba pohovoru, prostředí, vysvětlení konceptu paliativní péče
přítomnost rodiny při umírání

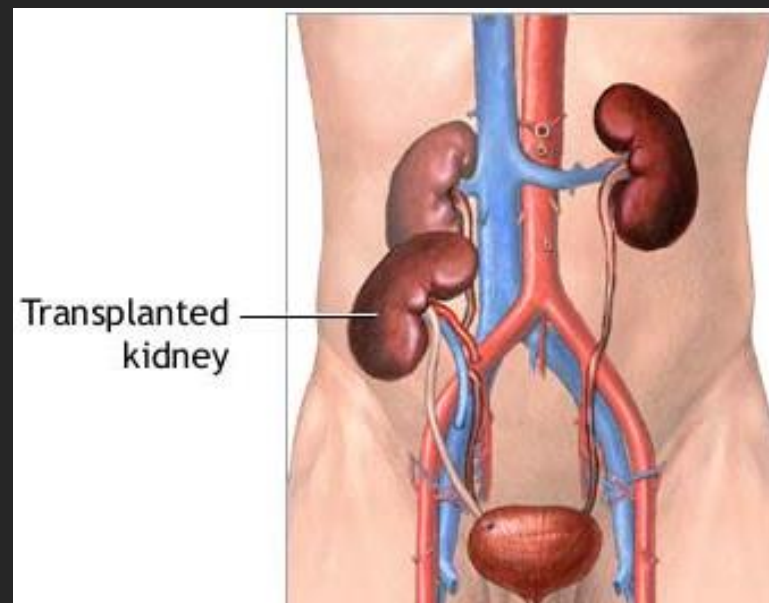
legislativně nesouhlas rodiny není závazný

- vhodná doba
- vhodný způsob
- vhodná osoba



Pacient s transplantovaným orgánem

- kontrola funkce orgánu
- dlouhodobá imunosuprese



- ✓ rejekce (odhojování) štěpu
- ✓ důsledky dlouhodobé imunosuprese
 - infekce
 - malignity
 - toxická imunosupresiv
 - (ledviny, metabolické, kardiovaskulární, neurologické účinky)
- ✓ rekurence základního onemocnění