

·综述·

脑死亡及其确认试验

周罗,徐琳,肖波

作者单位
中南大学湘雅医院
神经内科
长沙 410008
收稿日期
2014-02-26

通讯作者
肖波
xiaobo_xy@126.com

摘要 脑死亡的诊断对于临床治疗、医学伦理、器官捐献和移植等方面有重要意义。多个国家和地区均有相关的法律和诊断标准。深昏迷、脑干反射消失、自主呼吸停止是脑死亡评估的重要临床表现。许多辅助诊断检查如经颅多普勒、脑电图、诱发电位、头部 CT 血管造影(CTA)、弥散张量成像(DWI)、正电子发射断层显像(PET)等被用于脑死亡诊断的确认试验。本文对脑死亡的概念及相关确认试验的进展作一综述。

关键词 脑死亡 临床诊断 辅助诊断 确认试验

中图分类号 R741 文献标识码 A DOI 10.3870/sjsscj.2014.03.023

1 脑死亡概念

1968 年哈佛大学医学院首次提出脑死亡概念,指出脑死亡的诊断标准包括不可逆深昏迷、自主肌肉及呼吸运动消失、脑干反射消失、脑电图示脑电波平直等,一经提出便引起世界广泛关注^[1]。同年,日本脑电图协会在本国首例心脏移植病例成功之后,亦宣布脑死亡是指包括脑干、大脑在内的脑部功能不可恢复损伤,并于 1974 年对严重急性原发脑损伤提出脑死亡诊断标准,包括:深昏迷、呼吸停止、双侧瞳孔散大、瞳孔及角膜反射消失、持续性低血压及等位脑电图等^[2]。1976 年英国皇家医学院提出的脑死亡的诊断标准在深昏迷基础上,进一步将脑干功能永久丧失作为临床评估的最重要因素^[3]。20 世纪 70 年代,我国开始了脑死亡的理论研讨与临床实践,分别在 1986 年、1989 年、1999 年于南京、上海和武汉制定类似脑死亡诊断标准(草案),中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会于 2013 年 9 月颁布新的脑死亡判断标准与技术规范(成人)。半世纪以来,加拿大、瑞士、我国台湾等多个国家及地区均制定了脑死亡相关诊断标准及法律并逐年反复进行修订^[4]。脑死亡的诊断标准对于临床治疗策略、医学伦理、医疗资源分配、减轻经济负担、器官捐献和移植等方面都有重要意义。

迄今,脑死亡的定义在世界各国有所差异,目前仍被广泛接受的是美国神经病学学会(American Academy of Neurology, ANN)于 1995 年提出的脑死亡实践诊断标准,其中昏迷(病因明确)、脑干反射消失、自主呼吸停止被认为是全脑功能不可逆丧失的 3 个必要临床表现,各国家和地区的脑死亡诊断标准大都以此为参考。在 Gelb 等^[5]对纽约多个医院累计 1229 例成人和 82 例儿童脑死亡的评估中,临床评估为脑死亡的病例均未见神经功能恢复。

脑死亡可作为个体死亡的标志,因此临床医生对脑死亡的诊断需严格、谨慎,标准化诊断过程包括:①先决条件(the prerequisites),排除各种可逆性

床评估(the clinical evaluation),是否存在深昏迷、脑干反射消失、自主呼吸停止等脑功能不可逆丧失的重要临床表现。③辅助检查(the ancillary tests),多种辅助检查手段被用于神经重症患者脑死亡的确认诊断。④病历记录(documentation),记录患者脑死亡确切时间,并予以复查^[6,7]。脑死亡目前在各国各地区的临床评估除呼吸暂停试验存在差异外,其余临床评估方式均相似或相同。

随着当代医学技术迅速发展,对于一些复杂的神经重症病例,不能仅凭临床经验进行确诊,各种辅助检查对脑死亡的临床确诊有一定价值。其中包括:经颅多普勒(transcranial doppler,TCD)、脑电图(electroencephalogram,EEG)、诱发电位(evoked potential)、头部 CT 血管造影(CT angiography,CTA)、弥散张量成像(diffusion weighted imaging,DWI)、正电子发射断层显像(positron emission tomography,PET)等。

2 脑死亡的确认试验

2.1 TCD

TCD 直接监测是否存在脑循环停止(cerebral circulatory arrest,CCA),对脑死亡的判定有较高敏感性和特异性。因其无创、经济、迅速、可重复、不受药物影响、可在床旁开展等优点,在世界各国被用于脑死亡判定的确认试验。目前常用 2.0 MHz 脉冲波多普勒探头对大脑中动脉、椎动脉、颈内动脉以及基底动脉血流信号进行探测。振荡波、钉子波、无血流信号 3 种频谱组合被认为是不可逆 CCA 的诊断标准。Marinoni 等^[8]在意大利对 56 例脑死亡患者的检查中,26 例在初次 TCD 的评估中即被确认脑死亡;监测到震荡波 33 例,监测到钉子波 23 例。Brunser 等^[9]研究表明 TCD 对脑死亡诊断的敏感性、特异性、阳性及阴性率达到 100%、96%、96.1%及 100%,肯定了 TCD 在脑死亡诊断中的作用。另有研究显示,TCD 对因外伤、蛛网膜下腔出血、脑卒中导

影、核医学造影等有明显优势^[10]。TCD 目前是各国脑死亡诊断中最为广泛用于 CCA 判断的辅助检查,有学者认为在 2 次连续评估中,在基底动脉和双侧大脑中动脉均监测到 3 种特异的频谱,对 CCA 及脑死亡的诊断有重要意义^[11]。但是 TCD 亦存在缺点,其结果准确性依赖于检查医师的临床经验和超声医学专业知识,且监测窗较少。

2.2 EEG

EEG 呈等电位,即显示平坦直线型(脑电波幅 $<2\mu\text{V}/\text{mm}$ 或消失)频谱是脑死亡患者特征之一,EEG 对深昏迷患者大脑皮质电生理的监测相对安全。随着科技发展,各种可移动便携的脑电图仪为脑死亡的监测提供了条件。在 Tavakoli 等^[12]对 89 例临床评估为脑死亡的患者首次进行 20 min 时长的 EEG 检查中,仅有 7 例检测到脑电活动,6 h 后再次进行 EEG 检查,均为等电位脑电,为脑死亡确诊提供了依据。在 Vicenzini 等^[13]对脑死亡患者的观察中,相比于脑血流量评估、脑血管造影、甚至 TCD,EEG 首次监测到等位脑电即可确认脑死亡,缩短了诊断时间。但对于 EEG 在脑死亡的诊断,亦有不少学者持怀疑态度。Grigg 等^[14]对严重脑功能受损患者的 EEG 检查显示,部分经临床评估为脑死亡的患者出现低幅(4~20 μV) θ 或 β 脑电波、睡眠样脑电波以及 α 样脑电波,但这些患者最后却均确诊为脑死亡。EEG 并没有直接提供脑干功能的信息,部分脑干功能尚保留的患者也可呈现等位脑电,在使用镇静药物、中毒、电解质平衡或酸碱平衡代谢紊乱等相关疾病伴发神经系统表现的重症患者中,EEG 结果可靠性低。另外,噪音、电凝、机器震荡等人为因素也会影响 EEG 结果,造成在脑死亡患者 EEG 出现假阳性脑电活动。多次重复的确认试验检查延长了脑死亡诊断时间,给器官移植等医疗途径带来不便,以至于在一些国家和地区,EEG 并非脑死亡确诊的首选辅助检查^[13,15]。部分学者在我国上海华山医院应用独立成分分析(independent component analysis)的方法,通过线性转换将 EEG 各个通道的

规模临床验证^[16]。

2.3 诱发电位

目前各国脑死亡标准普遍认为脑干功能不可逆丧失是判断脑死亡最重要的因素。诱发电位通过刺激特定的神经传导通路,可直接反应脑干功能,同时也不受镇静剂、代谢紊乱、低体温等因素影响,因此在脑死亡诊断的确诊试验中具有一定优势。目前常用于脑死亡的诱发电位检查有短潜伏体感诱发电位(short latency somatosensory evoked potential,SLSEP)和脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential,BAEP)。SLSEP 电极和刺激位点的选择对波形成分有较大影响,常用的是刺激正中神经的 SLSEP,以 N9、N13、P13/P14、N18 和 N20~P25 等波形代表臂丛、颈髓、延髓下段、延髓楔状核和皮质感觉区的电位活动。如果 N9、N13 等周围神经电位存在,反映高级中枢的 P13/P14、N18 和 N20~P25 电位活动消失则是脑死亡的表现。在排除听觉系统功能障碍的前提下,在 BAEP 仅检测到 I 波,或各波均消失,可支持脑死亡诊断^[17]。在 Facco 等^[18]的研究中,将 SLSEP 和 BAEP 联合用于 130 例临床评估为脑死亡患者的检查,有 6 例在 BAEP 检测到 V 波或 III 波,4 例的 SLSEP 在 P14 或 N18 存在电位活动,两者联合诊断后,排除 7 例脑死亡患者,避免了脑死亡的临床误诊。在另一项 BAEP 应用于 30 例 GCS 为 3 分,临床评估考虑脑死亡的患者检查中,26 例 BAEP 支持脑死亡诊断的患者最后均未恢复,说明 BAEP 用于脑死亡诊断具有较高的灵敏度和特异性,阳性预测率达到 100%^[19]。

2.4 CTA

数字减影血管造影(digital Subtraction angiography,DSA)被认为是脑死亡诊断辅助检查中的“金标准”,在大脑前循环颈内动脉虹吸段以及后循环枕骨大孔以上无血流信号,可支持脑死亡诊断,但 DSA 耗时较长,技术难度较大,且费用不菲,不利于临床工作的开展。相对于传统的血管造影检查,CTA 作为一项非侵入性的检查,对观察脑血管血流灌注

标准诊断脑死亡,CTA 对其诊断的敏感性达到 75.9%。Berenguer 等^[21]对临床评估为脑死亡的患者行 CTA 与核医学脑血管造影并对比,证实 CTA 在确诊脑死亡上迅速高效,且无假阴性结果。亦有学者提出将 CTA 和 CT 灌注成像(CT perfusion,CTP)联合用于脑死亡患者的确诊辅助试验,以此提高诊断的阳性率和特异性^[22,23]。

2.5 DWI

DWI 目前惟一能够检测活体组织内水分子扩散运动的无创方法,DWI 对脑部缺血缺氧导致的细胞毒性水肿具有较高敏感性,表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)常用于检查超早期的脑缺血,在一些国家和地区亦用于脑死亡的辅助诊断。土耳其 Selcuk 等^[24]的研究中,22 例符合脑死亡临床标准的患者在 DWI 上,小脑、顶叶、枕叶、颞叶、额叶、脑桥、丘脑、基底神经核的灰质和白质的 ADC 值较正常组均明显降低,对脑死亡诊断的特异性、灵敏度和阳性及阴性预测率均达到 100%。德国 Luchtmann 等^[25]对 18 例脑死亡患者的 14 个脑区行 DWI 检查,有 2 例出现正常生理范围的 ADC 值,可能因为脑损伤的起始时间对 DWI 结果影响,出现假正常值,提出 DWI 在脑死亡诊断存在一定限制。DWI 目前在我国脑死亡诊断中的报道非常少见。

2.6 PET

PET 被认为是核医学发展史上的里程碑,是目前世界范围最为先进的核医学影像技术。PET 常用的放射示踪剂为 F-18 氟代脱氧葡萄糖(FDG),通过示踪剂在糖代谢过程中在脑部的聚集,反映生命活动情况。日本 Momose 等^[26]于 1992 年在世界上首次将 PET 用于 3 例深昏迷无自主呼吸的重症患者头部扫描,在静态和动态扫描相中均未见 FDG 聚集,提示支持脑死亡诊断。1996 年美国 Meyer^[27]报道了将 PET 用于创伤后闭合性损伤(posttraumatic closed-head injury)患者,最终确认脑死亡。比利时于 2001 年颁布了 PET 用于脑死亡诊断的临床指南,肯定了 PET 在脑死亡诊断中的作用^[28]。Prior 等^[29]在 2010 年报道在瑞士将 PET 用于一位

PET 费用高,技术难度大,目前只在一些发达国家有用于脑死亡诊断的报道。

3 展望

尽管存在文化、地域以及经济基础各方面差异,脑死亡因涉及诸多因素,历来是各国家重症医学的研究热点,随着当代医学科技的发展,各项辅助确认试验对脑死亡的诊断提供了可靠的依据。在我国2013年新发布的脑死亡判断标准与技术规范(成人)中指出:先决条件需排除可逆性脑死亡,临床评估中深昏迷、脑干反射消失、自主呼吸激发试验证实呼吸停止3个要素缺一不可;至少执行SLSEP、EEG和TCD中的2项确认试验;且在12h后予复查仍符合脑死亡标准的患者可以支持脑死亡诊断。我国关于脑死亡的相关条例也在紧急筹备中。相信在未来,脑死亡的概念及辅助诊断技术会随医学知识更新而在世界范围不断进步。

参考文献

- [1] A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death[J]. JAMA, 1968, 205: 337-340.
- [2] Takeuchi K. Evolution of criteria for determination of brain death in Japan [J]. Acta Neurochir (Wien), 1990, 105: 82-84.
- [3] 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 11th October 1976 [J]. Ann R Coll Surg Engl, 1977, 59: 170-172.
- [4] Hsieh ST. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria[J]. Neurology, 2006, 67: 919.
- [5] Gelb DJ. Second brain death examination may negatively affect organ donation [J]. Neurology, 2011, 77: 1314-1315.
- [6] Jeret JS. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2011, 76: 307-308.
- [7] Scripko PD, Greer DM. An update on

- brain death criteria: a simple algorithm with complex questions [J]. Neurologist, 2011, 17: 237-240.
- [8] Marinoni M, Alari F, Mastronardi V, et al. The relevance of early TCD monitoring in the intensive care units for the confirming of brain death diagnosis[J]. Neurol Sci, 2011, 32: 73-77.
- [9] Brunser A, Hoppe A, Carcamo DA, et al. Validation of transcranial Doppler in the diagnosis of brain death[J]. Rev Med Chil, 2010, 138: 406-412.
- [10] Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Gopcevic A, et al. Transcranial Doppler in brain death confirmation in clinical practice [J]. Ultraschall Med, 2011, 32: 62-66.
- [11] Segura T, Calleja S, Irimia P, et al. Recommendations for the use of transcranial Doppler ultrasonography to determine the existence of cerebral circulatory arrest as diagnostic support for brain death [J]. Rev Neurosci, 2009, 20: 251-259.
- [12] Tavakoli SA, Khodadadi A, Azimi SAR, et al. EEG abnormalities in clinically diagnosed brain death organ donors in Iranian tissue bank [J]. Acta Med Iran, 2012, 50: 556-559.
- [13] Vicenzini E, Pro S, Pulitano P, et al. Current practice of brain death determination and use of confirmatory tests in an Italian University hospital: a report of 66 cases [J]. Minerva Anestesiol, 2013, 79: 485-491.
- [14] Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG, et al. Electroencephalographic activity after brain death[J]. Arch Neurol, 1987, 44: 948-954.
- [15] Kompanje EJ, Epker JL, de Groot Y, et al. Determination of brain death in organ donation: is EEG required [JJ]? Ned Tijdschr Geneesk, 2013, 157: A6444.
- [16] Hori G, Cao J. Selecting EEG components using time series analysis in brain death diagnosis [J]. Cogn Neurodyn, 2011, 5: 311-319.
- [17] Wang K, Yuan Y, Xu ZQ, et al. Benefits of combination of electroencephalography, short latency somatosensory evoked potentials, and transcranial Doppler techniques for confirming brain death [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2008, 9: 916-920.
- [18] Facco E, Munari M, Gallo F, et al. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death [J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113: 1855-1866.
- [19] Jardim M, Person OC, Rapoport PB.

- Brainstem auditory evoked potentials as a method to assist the diagnosis of brain death[J]. Pro Fono, 2008, 20: 123-128.
- [20] Rieke A, Regli B, Mattle HP, et al. Computed tomography angiography (CTA) to prove circulatory arrest for the diagnosis of brain death in the context of organ transplantation[J]. Swiss Med Wkly, 2011, 141: w13261.
- [21] Berenguer CM, Davis FE, Howington JU. Brain death confirmation: comparison of computed tomographic angiography with nuclear medicine perfusion scan [J]. J Trauma, 2010, 68: 553-559.
- [22] Bohatyrewicz R, Sawicki M, Walecka A, et al. Computed tomographic angiography and perfusion in the diagnosis of brain death [J]. Transplant Proc, 2010, 42: 3941-3946.
- [23] Escudero D, Otero J, Marques L, et al. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography [J]. Neurocrit Care, 2009, 11: 261-271.
- [24] Selcuk H, Albayram S, Tureci E, et al. Diffusion-weighted imaging findings in brain death[J]. Neuroradiology, 2012, 54: 547-554.
- [25] Luchtmann M, Bernarding J, Beuing O, et al. Controversies of diffusion weighted imaging in the diagnosis of brain death [J]. J Neuroimaging, 2013, 23: 463-468.
- [26] Momose T, Nishikawa J, Watanabe T, et al. Clinical application of 18F-FDG-PET in patients with brain death [J]. Kaku Igaku, 1992, 29: 1139-1142.
- [27] Meyer MA. Evaluating brain death with positron emission tomography: case report on dynamic imaging of 18F-fluorodeoxyglucose activity after intravenous bolus injection [J]. J Neuroimaging, 1996, 6: 117-119.
- [28] Vander BT, Laloux P, Maes A, et al. Guidelines for brain radionuclide imaging. Perfusion single photon computed tomography (SPECT) using Tc-99m radiopharmaceuticals and brain metabolism positron emission tomography (PET) using F-18 fluorodeoxyglucose. The Belgian Society for Nuclear Medicine [J]. Acta Neurol Belg, 2001, 101: 196-209.
- [29] Prior JO, Duchosal MA, Schmidt S, et al. Absence of residual Hodgkin's disease demonstrated by PET/CT in a deceased organ donor[J]. Transpl Int, 2010, 23: 101-104.