

Kdy nastává smrt

PROCES UMÍRÁNÍ Z POHLEDU MODERNÍ MEDICÍNY

Že je smrt neoddelitelnou součástí života, lidé vědí od pradávna. Na to, co přesně znamená a kdy nastává, neexistoval ale nikdy jednoznačný a trvale platný názor. Smrt se snažili popsat staří filozofové, představitelé náboženství a v moderní době biologové a lékaři. Právě jim připadlo zachraňovat ty, kteří se zachránit dají, a diagnostikovat včas a s jistotou smrt u těch, kteří zemřeli.

text **MATOUŠ SCHMIDT a FRANTIŠEK DUŠKA**

PŘESTOŽE SE SMRT na první pohled může zdát jako jasná věc, její definice se v čase měnila a vyvíjela. Již Bible zmiňuje, že život je spojený s dýcháním. I v moderní historii lidstva se dlouho rozpoznávala smrt právě podle zástavy dechu. Využívaly se k tomu nejrůznější pomůcky jako svíčky, zrcátka a pířka. Na počátku 17. století William Harvey popsal cirkulaci krve a funkci srdce jako pumpy.¹ Následně byla postulována definice cirkulační smrti - „smrt nastane, když se srdce zastaví“. Tyto objevy byly obtížně přijímány a odborná veřejnost i církevní představitelé je často odsuzovali nebo zesměšňovali. Navíc nebyly neobvyklé případy, kdy člověk, který byl již prohlášen za mrtvého, znovu „obživl“. Existují zmínky i o situacích, kdy se známky života projevíly u domnělého nebožtíka během pohřbu.

SMRT SRDCE

O století později začal být za jistou známku smrti pokládán až počínající hnilobný rozklad.² To souvisí s onou základní otázkou, kdy přesně smrt nastává. Stále platnou odpovědí je, že ve chvíli, kdy je celý proces již nevratný a jistý. V tom je tehdejší definice diagnostiky na základně hnilobných změn pochopitelná a odpovídá vědeckým poznatkům a možnostem té doby. U těla se známky rozkladu „obživnutí“ nehrozilo.

V roce 1846 pařížský lékař Eugene Bouchut získal cenu francouzské vědecké akademie za „nejlepší práci na zjištění známek smrti a prostředků na prevenci předčasných pohřbů“. Obhajoval zde použití stetoskopu jako technické pomůcky k diagnóze smrti. Tvrdil, že je možné u člověka konstatovat smrt, pokud je zjištěna absence srdečních ozvěp do dobu dvou minut. Po odborné kritice tento interval následně posunul na pět minut.³ Tento postulat můžeme považovat za mezník moderního pojetí diagnostiky smrti, protože absence srdečních ozvěp zůstala uznávána jako jedno z kritérií až do současnosti; interval absence srdeční akce pro stanovení smrti mezi dvěma až pěti minutami přetrvává dodnes.⁴ Koncept cirkulační smrti byl tedy znám prakticky od poloviny 19. století. O neurologických známkách se začalo hovořit až po více než 100 letech.

SMRT MOZKU

Termín smrt mozku se poprvé objevil na konci padesátých let 20. století.⁵ Možnost její instrumentální diagnostiky pomocí elektroencefalografie byla publikována o něco málo později.⁶ Široká odborná veřejnost koncept mozkové smrti přijala v roce 1968 na základě konsensu pracovní skupiny Harvardovy univerzity.⁷ Od té doby jsou z lékařského a v většině zemí i právního hlediska známy dva

základní způsoby, jak smrt diagnostikovat - podle kritérií cirkulačních nebo mozkových. Smrt stanovená na základě zástavy krevního oběhu (cirkulační smrt) je způsobena zástavou srdeční činnosti - srdce přestane přečerpávat krev cévami, v důsledku čehož dojde k přerušení přívodu kyslíku a živin do jednotlivých orgánů. V klinické praxi to prokazujeme vymizením křivky na elektrokardiografu (EKG), vymizením pulsově křivky na detektoru přímo měřeného tepenného krevního tlaku nebo přímým pozorováním srdečního svalu na ultrazvuku.⁸ Smrt mozku nastane, když dojde k úplnému přerušení průtoku krve jako následek masivního otoku orgánu. Mozek je uložen v pevné lebeční schráně, při otoku nemá kam expandovat, a pokud nitrolební tlak naroste nad hodnotu tlaku tepenné krve, dojde k zástavě průtoku krve mozem a odumření mozkové tkáně. V klinické praxi tuto skutečnost prokážeme jednak klinickým vyšetřením, které vyloučí vratné příčiny, potvrdí hluboké kóma, ověří, že vymizely reflexy mozkového kmene, a také zobrazovacími vyšetřeními, dokazujícími absenci průtoku krve mozem. Mezi zobrazovací metody patří především mozková perfuzní scintigrafie, angiografie a počítačová tomografie (obr. 1).

Všeobecné přijetí konceptu mozkové smrti zásadním způsobem umožnilo rozvoj dárcovství orgánů od zemřelých dárců s bijícím srdcem.

KDY NASTÁVÁ?

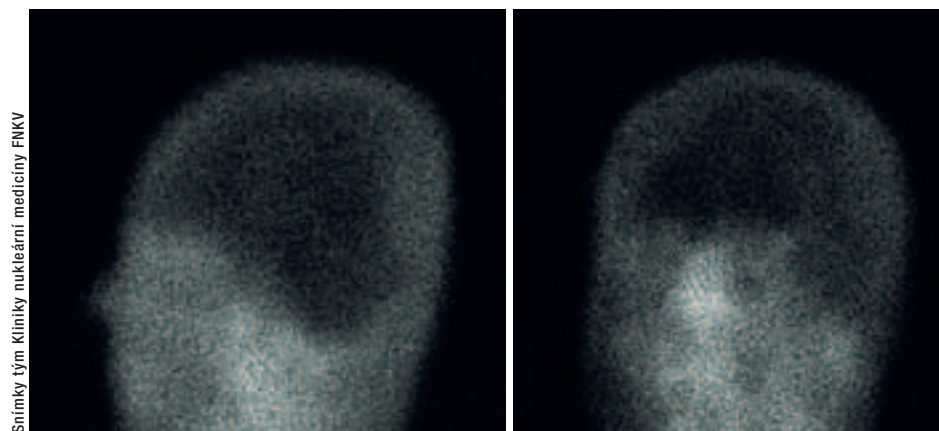
Základním předpokladem smrti je její nevratnost. I přes množství moderních diagnostických metod však stále není s konečnou platností jasné, kdy přesně

MUDr. MATOUŠ SCHMIDT
(*1981) je intenzivista na Klinice anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a student doktorského studia biomedicíny. Zabývá se fyziologií umírání ve vztahu k dárcovství orgánů.



Doc. MUDr. FRANTIŠEK DUŠKA, Ph.D.
(*1976) je intenzivista a přednosta na Klinice anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

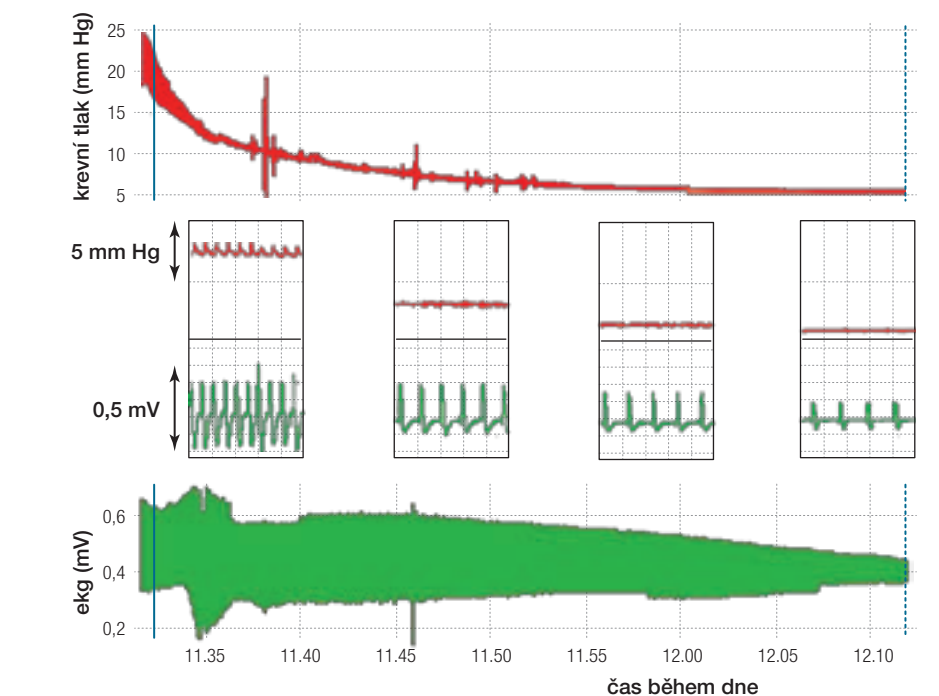




1. SCINTIGRAFICKÝ OBRAZ absence průtoku krve mozem u pacienta se smrtí mozku: radionuklidem značená látka (Tc-HMPAO - bílá barva) se nevyčtyává v mozkové tkáni.

tento nevratný okamžik v procesu umírání nastává. U smrti mozku je to teoreticky okamžik, kdy vyhasne jeho poslední reflex, což zpravidla bývá zástava dýchání. U pacientů v intenzivní péči, kteří jsou napojeni na umělou plicní ventilaci, ale takový okamžik nejdě zachytit, protože ventilátor udržuje dýchání i poté, co spontánní dechová aktivita ustala. Díky tomu lze uveřejnit dva druhy smrti od sebe „technicky“ oddělit, fyziologicky ale jde o jeden navazující děj. Po mozkové smrti dochází u pacienta k zástavě dechu, v důsledku čehož se velmi záhy zastaví i oběh. Nebo opačně, pokud dojde k zástavě cirkulace, zastaví se i průtok krve mozem, který následně odumře během několika málo minut. U zástavy oběhu je nalezení okamžiku nevratnosti ještě o něco složitější. I po srdeční zástavě se může do určité doby srdeční činnost a oběh dočasně znovu spontánně obnovit - tento opakovaně popsaný jev se nazývá autoresuscitace. Lékař konstatující

smrt si musí být v okamžiku diagnózy jist, že smrt je nevratná. Jak dlouho musí zástava oběhu trvat, aby bylo jasné, že se neobnoví? Objektivní data donedávna chyběla. Jejich potřeba byla stále naléhavější, zejména kvůli rozvoji dárcovství orgánů po cirkulační smrti (DCD = donation after cardiac death). V podmínkách intenzivní péče je za určitých, jasně definovaných podmínek možné provést po stanovení smrti pomocí cirkulačních kritérií odběr orgánů. Pro úspěch transplantace je nutné provést odběr z těla zemřelého co nejdříve po diagnóze smrti. Na druhé straně, kvůli možné autoresuscitaci nelze k odběru přistoupit ihned po zástavě oběhu. Proto se vmezuje určitá doba, tzv. „no touch interval“, s odběrem orgánů se čeká, dokud není jisté, že nenastane autoresuscitace. Délka tohoto intervalu byla stanovena empiricky, shodně s názorem doktora Bouchuta z roku 1846, ve většině zemí na pět minut, ale existují



2: TEPOVÁ VLNA na přímo měřeném krevním tlaku (červená křivka nahoře) klesne na nulu dlouho předtím, než vymizí elektrická aktivita srdce měřená pomocí EKG (zeleně, dole). Grafy: Studie DePPaRT [9]

i transplantační centra akceptující dvě minuty (Pittsburgh) nebo 20 minut (italská transplantační centra).

NEVRATNÝ DĚJ

Pokusili jsme se na základě objektivních dat zodpovědět otázku, kdy lze s jistotou diagnostikovat smrt. V rámci mezinárodního projektu DePPaRT (Death Prediction and Physiology after Removal of Therapy),⁹ do něhož se zapojily kliniky v Kanadě, Nizozemsku a Česku (přibližně polovina dat byla získána na pracovišti autorů tohoto článku), jsme sledovali proces umírání u pacientů na jednotce intenzivní péče. Smrt byla na základě jejich onemocnění nebo úrazu neodvratná a pokračování v intenzivní péči by bylo jen prodlužováním utrpení a umírání.¹⁰ V takových případech se na základě shody ošetřujícího týmu přechází na soucitnou (paliativní) péči, jejímž cílem je tlumit bolest, zbavit pacienta stresu a co nejvíce zabezpečit důstojnost konce života. Rozhodnutí o ukončení intenzivní terapie a přechod k soucitné péči je běžnou součástí klinické praxe a v oboru intenzivní medicíny patří mezi nejdůležitější a nejzávažnější. Na studii DePPaRT tento rozhodovací proces neměl žádný vliv.

Do výsledku bylo se souhlasem nejbližší rodiny zařazeno 631 pacientů. Samotná analýza dat proběhla u 480 z nich (z toho 184 žen a 296 mužů, průměrný věk 66 let, v rozmezí 18-95 roků). U pacientů jsme ponechali v průběhu umírání a třicet minut po smrti zapnutý monitor životních funkcí, z něhož jsme získávali anonymizovaná data o přímo měřeném arteriálním tlaku, křivce EKG a oxysatraci krve měřeném pulzním oxymetrem. Do procesu umírání lékaři

1) DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314977.
2) DOI: 10.23750/abm.v8i9i3.6752.
3) Olry R.: The phobia of being buried alive from Michael Ranft (1728) to Eugene Bouchut (1849). Vesalius: Acta Internationales Historiae Medicinæ 2, 111-117, 1996/2. ISSN 1373-4857.
4) Schmidt M., Pokorná E., Duška F.: Dárcovství orgánů po nevratné zástavě oběhu: Jak na to? Anesteziologie a intenzivní medicína 31, 114-118, 2020/3, ISSN 12142158, 18054412.
5) Mollaret P., Goulon M.: The depressed coma (preliminary memoir). Revue Neurologique 101, 3-15, 1959, ISSN 0035-3787.
6) DOI:10.1001/jama.1964.03070150022004.
7) A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA 205, 337-340, 1968/6, ISSN 0098-7484.
8) Vchavocek K. et al.: Doporučený postup před odběrem orgánů od zemřelých dárců po nevratné zástavě oběhu. Anesteziologie a intenzivní medicína 25, 145-146, 2014/2.
9) DOI: 10.1056/NEJMoa2022713.
10) www.meditorial.cz. Doporučení ČLK č. 1/2010 [online], [vid. 2022-03-11]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/anesteziologie-intenzivni-medicina/2010-3/doporučení-clk-c-1-2010-31618.

nezasahovali žádnými léčebnými prostředky. Náš výzkum potvrdil, že autoresuscitace se skutečně vyskytuje. Ve sledovaném souboru 480 pacientů se objevila ve 14 procentech případů. Nejdelší interval mezi srdeční zástavou a obnovením mechanické činnosti srdce byl čtyři minuty a dvacet vteřin. Vždy šlo pouze o přechodný krátkodobý stav, ani jednou se pacient nevrátil do života. Zjistili jsme tedy, že pětiminutový interval mezi zástavou a konstatováním smrti je adekvátní a po této době lze děj považovat za nevratný.

Dalším zjištěním bylo, že elektrická aktivita srdce přetrvává v 81 procentech případů i po jeho mechanické zástavě. V sedmi procentech případů dokonce déle než 30 minut, tedy poměrně dlouho poté, co se proces smrti stal nevratným - nejen z pohledu nevratnosti zástavy cirkulace, ale i nevratnosti smrti mozku. Snímání elektrické srdeční aktivity pomocí EKG jako samostatné metody je tedy, jak vyplynulo, pro stanovení okamžiku smrti nevhodné. Plochá EKG křivka smrti, tak častá ve filmech a seriálech z lékařského prostředí, je mýtus (obr. 2).

Po 175 letech je nutno dát lékařům Bouchutovi za pravdu - dle našich dat pětiminutová zástava skutečně poskytuje dostatečnou jistotu, že nedojde k autoresuscitaci a že orgány pro transplantaci odebíráme



Snímek Matouš Schmidt

PACIENT NA LŮŽKU intenzivní péče, u kterého je nahrazena funkce selhaných orgánů přístrojovou podporou – mimotělním oběhem s oxygenací (ECMO), umělou plicní ventilací a lineárním dávkovačem léků. Bez této podpory by pacient bezprostředně zemřel. Nad lůžkem je komplexní monitor životních funkcí.

z člověka zemřelého, s nevratnou zástavou oběhu - a zároveň v nejkratším možném čase, s co největší šancí ujmout se v těle příjemce a co nejlépe mu sloužit. ●

Poděkování: Autoři děkují všem kolegyním a kolegům spolupracovníkům a zejména rodinám umírajících, kteří nám v pro ně velmi těžkých chvílích poskytli souhlas se sběrem dat.

genetika –

Epigenetické značky varují před rakovinou

text **FRANTIŠEK VYSKOČIL**, FzÚ AV ČR a PŘF UK

MÍRA METYLACE DNA buněk děložního čípku může pomoci identifikovat ženy se zvýšeným rizikem rakoviny vaječníků a prsu.

Epigenetika nás učí, jak se jaderná DNA nebo její „natačky“ (histony) můžou během života jedince označit „visačkami“ (metylovými, hydroxymetylovými nebo acetylovými skupinami), které určují, jak, kdy a v jakém stupni se případně označené geny v buňce projeví tvorbou dané bílkoviny, čili jak se exprimují. Taková značka se může i dědit a projeví se u potomků náchylností k nemoci nebo vlivem na nějaký znak (např. obezitu nebo tělesnou výšku).

Riziko rakoviny vaječníků a rakoviny prsu zvyšují jak zděděné mutace v genech BRCA1 a BRCA2, tak negenetické faktory související

se životním stylem a kvalitou životního prostředí. Výzkumníci z Innsbrucké univerzity v Rakousku popsali dva indexy, které míru tohoto kombinovaného rizika signalizují. Hodnota těchto indexů odpovídá míře metylace cytosinů v dinukleotidech CpG (cytosin-fosfát-guanin). Index pojmenovaný WID-OC ukazuje riziko rakoviny vaječníků [1], index WID-BC vyjadřuje riziko rakoviny prsu [2]. Oba indexy mohou být stanoveny najednou z buněk děložního čípku. Jeho káň je biologicky příbuzná jak vaječníkům, tak prsní tkáni - mají společný embryonální původ z Müllerova vývodu. Čípek je však snadněji dostupný pro odběr vzorků. V ověřovací studii index WID-OC správně odhalil 76 % žen s rakovinou vaječníků a index WID-BC 81 % žen s rakovinou prsu.

Vedoucí výzkumu Martin Widschwendter pro web genomeweb.com uvedl, že cílem jeho týmu je identifikovat převážnou většinu žen, které jsou ohroženy rozvojem nádorů specifických pro ženy - bez ohledu na genetické nebo negenetické rizikové faktory. Jeho skupina už vyvinula dva další indexy WID, jeden pro děložní sliznici a druhý pro rakovinu děložního čípku (s níž WID-OC ani WID-BC nesouvisí). Dalším výzkumem na dostatečném počtu odběrů je třeba posoudit, jak dobře fungují všechny čtyři indexy na jednom vzorku děložního čípku a zda v kombinaci s dalšími opatřeními umožňují včasné odhalení těchto typů rakoviny.

Indexy WID-OC a WID-BC by mohly být použity jako první linie screeningu onemocnění s následným testováním na základě úrovně rizika, které odhalí. Například ženy s vysokými hladinami indexu WID-OC by mohly následně podstoupit test nádorového markeru CA-125 a test volně kolující (nebuněčné) DNA (cfDNA) v krevní plazmě, zatímco ženy s vysokými hladinami indexu WID-BC by mohly podstoupit magnetickou rezonanci prsu a analýzu nebuněčné DNA. [3] ●

 **K dalšímu čtení...**

- [1] Barrett J. E. et al.: Nature Communications, 2022, DOI: 10.1038/s41467-021-26615-y.
- [2] Barrett J. E. et al.: Nature Communications, 2022, DOI: 10.1038/s41467-021-27918-w.
- [3] Kocik M., Vymětalová Y., Málek I.: Volná (nebuněčná) lidská DNA v tělních tekutinách – možnosti klinického využití. Čas. Lék. čes. 146: 96-101, 2007.