

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM TIẾN QUÂN

**NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG CÁC TIÊU CHUẨN
CHẨN ĐOÁN CHẾT NÃO CỦA VIỆT NAM
TRÊN CÁC BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ
NÃO NẶNG**

Chuyên ngành : Gây mê hồi sức

Mã số : 62720121

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. NGUYỄN QUỐC KÍNH

Phản biện 1: PGS. TS. Nguyễn Quốc Anh

Phản biện 2: GS. TS. Hoàng Đức Kiệt

Phản biện 3: PGS. TS. Kiều Đình Hùng

**Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án
cấp trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội**

Vào hồi:ngày.....tháng.....năm 2017

Có thể tìm luận án tại thư viện:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Thông tin Y học Trung ương

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Tiến Quân, Nguyễn Quốc Kính (2014). Đánh giá năng lực chẩn đoán chết não của các tiêu chuẩn lâm sàng so với chụp động mạch não xóa nền số hóa. *Y học thực hành*, 933, 129 – 133.
2. Nguyễn Quốc Kính, Phạm Tiến Quân (2012). Đánh giá năng lực chẩn đoán chết não của các test cận lâm sàng. *Tạp chí Y học quân sự*, số 281, 123 – 128.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Chết não được định nghĩa là ngừng không hồi phục tất cả các chức năng não bao gồm cả thân não hay chết toàn bộ não, định nghĩa này được áp dụng ở đa số các nước trên thế giới. Nhưng Vương quốc Anh và một số nước khác, định nghĩa chết não là ngừng không hồi phục chức năng thân não hay chết thân não. Ở Việt Nam, chết não là tình trạng toàn bộ não bị tổn thương nặng, chức năng của não đã ngừng hoạt động và người chết não không thể sống lại được. Để chẩn đoán xác định chết não, người ta đã đưa ra các tiêu chuẩn lâm sàng, tiêu chuẩn cận lâm sàng, tiêu chuẩn thời gian chẩn đoán và tiêu chuẩn số người tham gia chẩn đoán chết não. Tuy nhiên, việc áp dụng các tiêu chuẩn này ở các nước trên thế giới lại có sự khác biệt rất đáng lưu ý. Theo kết quả khảo sát của Wijdicks tại 80 nước trên thế giới năm 2002 thì có đến 60% số nước thực hiện chẩn đoán chết não chỉ bằng lâm sàng là đủ. Tiêu chuẩn cận lâm sàng chỉ sử dụng để hỗ trợ khẳng định chết não khi: Hoặc muốn rút ngắn thời gian chẩn đoán chết não; hoặc lâm sàng không đủ chẩn đoán chết não do có yếu tố gây nhiễu hay những khó khăn không thể thực hiện đầy đủ các test lâm sàng chẩn đoán chết não. Tại 40% số nước còn lại và Việt Nam, ngoài chẩn đoán lâm sàng chết não, bắt buộc phải có ít nhất một tiêu chuẩn cận lâm sàng hỗ trợ mới đủ khẳng định chết não. Mặt khác cũng theo Wijdicks và một số nghiên cứu khác thì tiêu chuẩn thời gian và tiêu chuẩn số người tham gia chẩn đoán chết não cũng rất khác nhau. Với các nước qui định phải tiến hành ≥ 2 lần chẩn đoán lâm sàng chết não thì khoảng thời gian giữa 2 lần dao động từ 2 – 72 giờ, một số nước không có qui định về khoảng thời gian này. Tiêu chuẩn số người tham gia chẩn đoán chết não thì với chỉ 1 bác sỹ là phổ biến nhất, Vương quốc Anh yêu cầu phải 2 bác sỹ, một số đạo luật qui định bắt buộc 2 bác sỹ chỉ ở bệnh nhân được cân nhắc hiến tạng, các nước qui định ≥ 3 bác sỹ chỉ chiếm 16% trong đó có Việt Nam và 6% các nước còn lại không rõ qui định.

Việt Nam, chẩn đoán chết não phải được thực hiện theo luật số 75/2006/QH11 và Qui định của Bộ Y tế năm 2007. Tuy nhiên từ khi có luật ra đời, việc nghiên cứu áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não theo luật định vào thực tế lâm sàng chưa được tiến hành. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não của Việt Nam trên các bệnh nhân chấn thương sọ não nặng”** với 3 mục tiêu:

1. *Đánh giá ý nghĩa của các điều kiện tiên quyết trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng chẩn đoán chết não, những thay đổi và biến chứng trong thực hiện test ngừng thở.*

2. *Xác định sự phù hợp về kết quả của các test lâm sàng chẩn đoán chết não giữa bác sỹ gây mê hồi sức và ngoại thần kinh ở 3 lần thực hiện chẩn đoán.*

3. *Xác định đặc tính năng lực chẩn đoán chết não của các test lâm sàng lần 3 và các test cận lâm sàng.*

2. Tính cấp thiết của đề tài

Hiện nay, chấn thương sọ não nặng hay gặp ở nước ta với tỷ lệ tử vong cao. Chẩn đoán chết não có vai trò quan trọng giúp tiên lượng bệnh và đặc biệt góp thêm nguồn tạng ghép do bệnh nhân chết não hiến tặng. Trên thế giới, tiêu chuẩn chẩn đoán chết não khác nhau ở mỗi nước, được sửa đổi sau một thời gian dựa vào các bằng chứng nghiên cứu khoa học. Tiêu chuẩn chẩn đoán chết não của Việt Nam đã được luật hóa từ năm 2007 và cần được nghiên cứu áp dụng lâm sàng để đánh giá tính chính xác của chẩn đoán, sự phù hợp với thực tế và một số trở ngại. Những kết quả nghiên cứu trong đề tài này có thể là cơ sở khoa học được sử dụng để chẩn đoán chết não tại một số cơ sở y tế cũng như góp phần cho việc bổ sung, điều chỉnh tiêu chuẩn chẩn đoán chết não trong thời gian tới.

3. Những đóng góp mới của luận án

Kết quả luận án cho thấy với tiêu chuẩn của Việt Nam, chẩn đoán chết não là chính xác tuyệt đối 100%.

Kết quả luận án cho thấy năng lực chẩn đoán cao của điện não đồ, siêu âm Doppler xuyên sọ và chụp mạch não số hóa xóa nền (tiêu chuẩn vàng) để có thể chọn áp dụng tùy vào điều kiện trang thiết bị của từng cơ sở y tế và hoàn cảnh cụ thể của bệnh nhân.

Kết quả luận án cho thấy tiêu chuẩn thời gian (3 lần trong 12 giờ) và qui định số lượng và chuyên khoa của cán bộ y tế thực hiện các test lâm sàng (đặc biệt có nguy cơ như test ngừng thở) có lẽ chưa phù hợp và là cơ sở để xem xét điều chỉnh về mặt pháp lý trong tương lai gần.

4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 129 trang, bao gồm: phần đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 40 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 26 trang, kết quả nghiên cứu 21 trang, bàn luận 37 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Có 26 bảng, 2 biểu đồ, 15 hình và 151 tài liệu tham khảo (tiếng Việt, tiếng Anh).

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Lịch sử chết não

1.2. Giải phẫu và chức năng của hệ thần kinh

1.3. Sinh lý bệnh chết não

1.4. Lâm sàng chết não

1.4.1. Các điều kiện tiên quyết

Trong chẩn đoán chết não (CĐCN), các điều kiện tiên quyết có ý nghĩa rất quan trọng và phải được thỏa mãn trước khi tiến hành chẩn đoán, các điều kiện tiên quyết bao gồm:

- Rõ nguyên nhân chết não.
- Loại trừ các yếu tố gây nhiễu có thể làm sai CĐCN bao gồm: Các thuốc ức chế thần kinh trung ương, thuốc ức chế thần kinh – cơ, không có rối loạn điện giải, toan kiềm và nội tiết nặng, thân nhiệt đạt mức $\geq 32^{\circ}\text{C}$, huyết áp tâm thu đạt mức bình thường ($\geq 90\text{mmHg}$).

1.4.2. Hôn mê sâu

Hôn mê được định nghĩa: Mất bất cứ một đáp ứng dẫn truyền qua não đối với kích thích có hại, tiêu chuẩn hôn mê sâu trong CĐCN là điểm Glasgow (GCS) 3 điểm.

1.4.3. Mất các phản xạ thân não bao gồm:

- Mất phản xạ đồng tử với ánh sáng mạnh, hai đồng tử cố định ở giữa và giãn $> 4\text{mm}$.
- Mất phản xạ giác mạc.
- Mất phản xạ đầu – mắt.
- Mất phản xạ mắt – tiền đình.
- Mất phản xạ ho khi kích thích khí.
- Test ngừng thở dương tính: Bệnh nhân (BN) không thở lại khi bỏ máy thở trong 10 phút và giá trị PaCO_2 tăng $\geq 60\text{mmHg}$ hoặc PaCO_2 tăng $\geq 20\text{mmHg}$ so với PaCO_2 nền ở BN có ứ CO_2 mạn tính (delta PaCO_2); hoặc BN không thở lại trong thời gian < 10 phút (phải ngừng test do xuất hiện biến chứng) nhưng PaCO_2 vẫn tăng $\geq 60\text{mmHg}$ hoặc delta PaCO_2 vẫn $\geq 20\text{mmHg}$.

1.4.4. Các tình trạng thần kinh dễ gây nhầm lẫn trong chết não

1.5. Cận lâm sàng chết não

Mục đích của các test cận lâm sàng giúp khẳng định chết não là: Hoặc xác định ngừng tuần hoàn não; hoặc xác định ngừng hoạt động điện não.

1.5.1. Các test cận lâm sàng xác định ngừng tuần hoàn não

1.5.1.1. Chụp động mạch não

Chụp động mạch não quy ước hoặc chụp động mạch não số hóa xóa nền (DSA): Được coi là “Tiêu chuẩn vàng” trong CĐCN. Tiêu chuẩn CĐCN: Không thấy ngấm thuốc đối quang cả 4 động mạch (2 động mạch cảnh trong và 2 động mạch đốt sống) khi đi vào trong não.

1.5.1.2. Chụp mạch não cắt lớp vi tính (CTA)

Tiêu chuẩn CDCN: Sự ngừng lại của dòng thuốc đối quang ở ngang mức động mạch cảnh trong đoạn xương đá, và động mạch đốt sống ở ngang mức lỗ Magna, không có tuần hoàn tĩnh mạch hiện hình trong sọ. Cần chụp cắt lớp vi tính sọ não trước bơm thuốc đối quang vào tĩnh mạch để đánh giá các tổn thương của não.

1.5.1.3. Chụp mạch não bằng chất đánh dấu phóng xạ (chụp đồng vị phóng xạ não)

Tiêu chuẩn chẩn đoán: Hình ảnh chết não được thể hiện qua các dấu hiệu gồm không có dòng chảy của các động mạch não giữa, não trước, não sau trong quá trình ghi hình; không thấy tập trung hoạt độ phóng xạ trong nhu mô não; tăng tập trung hoạt độ phóng xạ ở vùng mũi xoang.

1.5.1.4. Siêu âm Doppler xuyên sọ (TCD)

Tiêu chuẩn CDCN của TCD: Thấy những tín hiệu đặc thù của ngừng tuần hoàn não ghi được ở những động mạch trong và ngoài sọ, qua 2 lần khám cách nhau ít nhất 30 phút:

+ Dạng sóng 2 pha, hoặc các đỉnh sóng tâm thu ghi được trong bất kỳ động mạch não nào của tuần hoàn não trước và sau.

+ Sự mất tín hiệu dòng chảy của các động mạch lớn vùng nền sọ, kết hợp với những tín hiệu ngoài sọ điển hình của ngừng tuần hoàn có thể được chấp nhận như bằng chứng của ngừng tuần hoàn não.

1.5.1.5. Các test cận lâm sàng khác

1.5.2. Các test cận lâm sàng xác định ngừng hoạt động điện não

1.5.2.1. Điện não đồ (EEG)

Nguyên lý: Khi tế bào thần kinh hoạt động, mỗi tế bào thần kinh xuất hiện một điện thế hoạt động, các điện thế hoạt động của tất cả các tế bào thần kinh tổng hợp lại thành điện thế hoạt động của não, đồ thị ghi lại các sóng điện não gọi là điện não đồ.

Tiêu chuẩn CDCN: EEG đẳng điện trong ≥ 30 phút và ghi với độ nhạy đã được tăng lên tối thiểu $2\mu\text{V}$.

1.5.2.2. Đo thế năng kích thích thính giác thân não

1.5.3. Sự lựa chọn các test cận lâm sàng trong chẩn đoán chết não

1.6. Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não ở người lớn trên thế giới

1.6.1. Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não của Hội Thần kinh học Mỹ năm 1995 và cập nhật dựa trên bằng chứng năm 2010 (Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết toàn bộ não)

1.6.2. Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết thân não của Vương Quốc Anh năm 1976 (Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết thân não)

1.7. Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não của Việt Nam

1.7.1. Tiêu chuẩn lâm sàng xác định chết não

Chẩn đoán lâm sàng chết não theo qui định trong luật phải được thực hiện 3 lần, cách nhau mỗi 6 giờ. Các tiêu chuẩn lâm sàng xác định chết não gồm:

- + Hôn mê sâu (thang điểm hôn mê Glasgow bằng 3 điểm).
- + Đồng tử cố định ở giữa (đồng tử hai bên giãn trên 4mm).
- + Đồng tử mất phản xạ với ánh sáng (ánh sáng đèn pin).
- + Mất phản xạ giác mạc.
- + Mất phản xạ ho khi kích thích phế quản.
- + Không có phản xạ đầu – mắt: Mất phản xạ mắt búp bê.
- + Mất không quay khi bơm 50ml nước lạnh vào tai: Phản xạ mắt – tiền đình âm tính.

- + Mất khả năng tự thở khi bỏ máy thở (test ngừng thở dương tính)

1.7.2. Tiêu chuẩn cận lâm sàng xác định chết não

Để khẳng định chết não phải có ít nhất 1 trong 5 test cận lâm sàng xác định: Hoặc ngừng hoạt động điện não hoặc ngừng tuần hoàn não. 5 test cận lâm sàng đó gồm: EEG, chụp mạch cắt lớp vi tính, TCD, chụp động mạch não và chụp đồng vị phóng xạ não.

1.7.3. Tiêu chuẩn thời gian để xác định chết não

Với qui định 3 lần chẩn đoán lâm sàng chết não, như vậy ít nhất là 12 giờ, kể từ khi BN có đủ các tiêu chuẩn lâm sàng và không hồi phục mới được CDCN.

1.7.4. Qui định số người tham gia chẩn đoán chết não

Khi tiến hành xác định chết não phải có 3 bác sỹ đủ điều kiện theo quy định tại Điều 27, luật số 75/2006/QH11 cùng đánh giá, có ý kiến độc lập và ký vào biên bản riêng cho mỗi người tại 3 thời điểm: Bắt đầu xác định chết não và hai thời điểm tiếp theo là 6 giờ và 12 giờ kể từ khi bắt đầu xác định chết não.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu

- Các BN bị chấn thương sọ não nặng, có hôn mê sâu với GCS 3 điểm, được điều trị hồi sức tại khoa Gây mê Hồi sức, bệnh viện Việt Đức từ tháng 11/2009 đến 2/2016.

- Tuổi từ 18 đến 65 tuổi.

- Tổn thương não nặng do chấn thương sọ não được xác định trên chụp cắt lớp vi tính sọ.

- Ngừng thở và phụ thuộc hoàn toàn máy thở.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp không áp dụng tiêu chuẩn lâm sàng để xác định chết não theo qui định của Bộ Y tế:

- + Chưa có chẩn đoán nguyên nhân rõ ràng có thể giải thích tình trạng hôn mê và chết não trên lâm sàng.

- + Thân nhiệt < 32°C.

- + Nghi ngờ BN ngộ độc thuốc hay có dùng thuốc ức chế thần kinh – cơ; phong bế thần kinh – cơ; gây mê sâu.

- + Rối loạn nội tiết và chuyển hoá.

- + Có tình trạng sốc hoặc tụt huyết áp: Huyết áp tâm thu < 90mmHg hoặc trung bình < 60mmHg.

- + Trạng thái ức chế tâm thần: Không đáp ứng với mọi kích thích mặc dù BN vẫn còn đang sống.

- + Hội chứng Guillain – Barré nặng; rắn độc cắn phải thở máy.

- Một số tiêu chuẩn loại trừ khác:

- + Gia đình không đồng ý cho BN tham gia nghiên cứu.

- + Có hoặc nghi ngờ tiền sử có bệnh tim mạch, phổi, gan, thận.

- + Bệnh truyền nhiễm (HIV, lao tiến triển, giang mai), nhiễm trùng nặng hoặc nhiễm trùng máu không kiểm soát được, bệnh ung thư, suy đa tạng nặng.

- + Không chụp cắt lớp vi tính sọ não hoặc kết quả chụp cắt lớp vi tính bình thường.

- + Truyền liên tục thiopental tĩnh mạch điều trị tăng áp lực nội sọ trong giai đoạn sau mổ.

- + Các BN có điểm GCS tăng dần (≥ 4 điểm) sau khi được hồi sức tích cực.

2.1.3. Tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu

- Bệnh nhân chết hoặc gia đình xin đưa về nhà khi chưa kịp làm các test lâm sàng CDCN.

- Bệnh nhân chết hoặc gia đình xin đưa về nhà khi chưa đủ tiêu chuẩn thời gian CDCN (chưa đủ 12 giờ để thực hiện được các test lâm sàng chẩn đoán chết não lần 3).

- Bệnh nhân được mổ lại trong quá trình theo dõi CDCN.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu lâm sàng tiền cứu, mô tả cắt ngang và theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu để ước tính độ đặc hiệu cho nghiên cứu chẩn đoán theo công thức

$$n_{sp} = \frac{FP + TN}{1 - p_{dis}}$$

$$FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p_{sp} \cdot (1 - p_{sp})}{w^2}$$

FP : Dương tính giả; TN : Âm tính thật; p_{sp} : Độ đặc hiệu (lấy độ đặc hiệu của TCD = 0,99); Z_{α}^2 : Hằng số của phân phối chuẩn; với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{\alpha}^2 = 1,96^2$; w : Sai số của độ nhạy và độ đặc hiệu dao động trên dưới 5% ($w = 0,05$); p_{dis} : Tỷ lệ tử vong của chấn thương sọ não nặng có GCS 3 điểm lúc vào viện dao động từ 0,492 – 0,768 tùy từng nghiên cứu. Chọn $p_{dis} = 0,6$. Vậy cỡ mẫu tính được theo công thức:

$$n_{sp} = \frac{(1,96^2 \cdot 0,99 \cdot 0,01) / 0,05^2}{(1 - 0,6)} = 38 \text{ BN}$$

2.2.3. Các tiêu chí đánh giá trong nghiên cứu

2.2.4. Một số tiêu chuẩn và định nghĩa sử dụng trong nghiên cứu

2.2.5. Tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Phương tiện tiến hành nghiên cứu

2.2.5.2. Quy trình chẩn đoán chết não

Chẩn đoán chết não theo các tiêu chuẩn của Việt Nam được tiến hành tuần tự theo 4 bước:

Bước 1.

Bác sỹ gây mê hồi sức (BSGMHS) xác định đủ các điều kiện tiên quyết gồm: Rõ nguyên nhân chết não và loại trừ các yếu tố gây nhiễu có thể làm chẩn đoán sai chết não.

Bước 2:

Chẩn đoán lâm sàng chết não: BSGMHS và bác sỹ ngoại thần kinh (BSNTK) thực hiện và đánh giá độc lập kết quả 7 test lâm sàng đánh giá mất phản xạ thân não. Với riêng test ngừng thở chỉ do BSGMHS thực hiện, BSNTK cùng chứng kiến và nhận định kết quả độc lập. Bác sỹ pháp y không phải là bác sỹ lâm sàng nên chỉ tham gia chứng kiến cùng và chứng thực kết quả của các test lâm sàng CĐCN.

Chẩn đoán lâm sàng chết não được thực hiện 3 lần, cách nhau mỗi 6 giờ.

7 test lâm sàng đánh giá mất phản xạ thân não bao gồm:

- Hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm
- Mất phản xạ đồng tử với ánh sáng mạnh
- Mất phản xạ giác mạc
- Mất phản xạ đầu – mắt (dấu hiệu mắt búp bê)

- Mất phản xạ mắt – tiền đình
- Mất phản xạ ho khi kích thích khí quản
- Test ngừng thở dương tính (PaCO_2 đích $\geq 60\text{mmHg}$ hoặc delta $\text{PaCO}_2 \geq 20\text{mmHg}$).

Bước 3:

Sau chẩn đoán lâm sàng chết não lần 3, 3 test cận lâm sàng khẳng định chết não gồm: TCD, EEG, DSA sẽ được thực hiện và đọc kết quả bởi các bác sỹ chuyên khoa giàu kinh nghiệm. Kết quả các test cận lâm sàng khẳng định: Hoặc ngừng tuần hoàn não hoặc ngừng hoạt động điện não.

Bước 4.

Kết luận chết não (theo điều 28, 29 trang 24, 25 của luật và Quy định của Bộ Y tế). Bệnh nhân được xác định chết não khi: Đã được làm chẩn đoán lâm sàng chết não 3 lần, cách nhau mỗi 6 giờ và phải có ít nhất 1 test cận lâm sàng khẳng định chết não dương tính.

2.2.6. Các tham số và biến số nghiên cứu

- Đặc điểm chung BN nghiên cứu.
- Các điều kiện tiên quyết, những thay đổi và biến chứng trong thực hiện test ngừng thở.
- Kết quả các test lâm sàng đánh giá mất phản xạ thân não, và xác định độ phù hợp về kết quả của các test lâm sàng giữa 2 bác sỹ bằng hệ số Kappa.
- Năng lực CDCN của các test lâm sàng lần 3 và các test cận lâm sàng bằng độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên lượng dương tính, giá trị tiên lượng âm tính.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Do bác sỹ pháp y chỉ tham gia chứng kiến cùng và chứng thực kết quả của các test lâm sàng CDCN, nên trong kết quả nghiên cứu, chúng tôi chỉ tính toán dựa trên số liệu thu được từ 2 bác sỹ lâm sàng mà không có kết quả từ bác sỹ pháp y.

3.1. Đặc điểm chung của 53 bệnh nhân nghiên cứu

- **Tuổi:** Tuổi trung bình là $32,9 \pm 12,6$ tuổi; nhỏ nhất - lớn nhất: 18 - 64 tuổi. Tỷ số nam/nữ: 5,63.
- **Nguyên nhân chấn thương sọ não:** Tai nạn giao thông là 98,1%; tai nạn sinh hoạt là 1,9%.
- **Kết cục của 53 BN sau CDCN theo các tiêu chuẩn Việt Nam:** Chết não hiển tạng là 47,2%; chết ngừng tuần hoàn là 49% và chưa chết não là 3,8%.

3.2. Các điều kiện tiên quyết trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng chẩn đoán chết não, những thay đổi và biến chứng trong thực hiện test ngưng thở

3.2.1. Các điều kiện tiên quyết trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng chẩn đoán chết não

- **Đặc điểm tổn thương sọ não của 53 BN nghiên cứu:**

- Máu tụ ngoài màng cứng lớn, xuất huyết màng mềm, phù não nặng: 13,2%.
- Máu tụ dưới màng cứng lớn, dập não, xuất huyết màng mềm, phù não nặng: 20,8%.
- Các tổn thương hỗn hợp trong sọ nặng: 66,0%.

- **Đặc điểm phẫu thuật của 53 BN nghiên cứu:** Phẫu thuật là 28,3%;

không phẫu thuật là 71,7%.

Bảng 3.3. Điều kiện tiên quyết về huyết áp trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng CDCN ở 53 BN nghiên cứu

Điều kiện tiên quyết		Test lần 1	Test lần 2	Test lần 3
Huyết áp tâm thu (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	119,8 ± 14,0	124,1 ± 16,4	119,3 ± 18,2
	Min – max	94,0 – 146,0	92,0 – 166,0	90,0 – 161,0
Huyết áp trung bình (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	85,7 ± 11,7	88,9 ± 15,1	81,1 ± 16,3
	Min – max	62,0 – 115,0	60,0 – 125,0	61,0 – 125,0

Bảng 3.4. Các điều kiện tiên quyết khác trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng CDCN ở 53 BN nghiên cứu

Các điều kiện tiên quyết		Test lần 1	Test lần 2	Test lần 3
Nhiệt độ hầu họng	$\bar{X} \pm SD$	36,7 ± 0,6	36,7 ± 0,5	36,7 ± 0,6
	Min – max	36,0 – 38,4	36,0 – 38,6	36,0 – 38,7
Đường máu (mmol/l)	$\bar{X} \pm SD$	8,1 ± 1,4	7,7 ± 1,6	8,2 ± 1,5
	Min – max	4,2 – 10,9	3,7 – 10,8	4,5 – 10,7
Natri máu (mmol/l)	$\bar{X} \pm SD$	148,0 ± 5,6	149,5 ± 4,6	149,7 ± 5,6
	Min – max	132,0 – 159,2	135,0 – 157,6	130,0 – 159,6
Nước tiểu (ml/giờ)	$\bar{X} \pm SD$	150,7 ± 39,6	142,5 ± 39,2	149,8 ± 44,1
	Min – max	50,0 – 210,0	40,0 – 200,0	40,0 – 210,0
Đái nhiều hoặc đái tháo nhạt chưa kiểm soát		Không	Không	Không

Bảng 3.5. Các điều kiện tiên quyết về toan kiềm và khí máu trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng CDCN ở 53 BN nghiên cứu.

Điều kiện tiên quyết		Test lần 1	Test lần 2	Test lần 3
pH động mạch	$\bar{x} \pm SD$	7,37 ± 0,05	7,38 ± 0,04	7,37 ± 0,04
	Min – max	7,29 – 7,51	7,30 – 7,46	7,32 – 7,48
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	407,50 ± 133,95	408,75 ± 154,33	384,41 ± 132,39
	Min – max	120,6 – 665,0	100,5 – 718,0	131,0 – 670,0
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	42,47 ± 1,85	42,57 ± 2,06	42,64 ± 1,46
	Min – max	39,0 – 45,1	38,3 – 45,1	40,0 – 45,1

3.2.2. Những thay đổi và biến chứng trong thực hiện test ngừng thở để chẩn đoán chết não ở 53 bệnh nhân nghiên cứu.

Bảng 3.6. Thay đổi toan kiềm, khí máu, SpO₂ trong thực hiện test ngừng thở lần 1 ở 53 BN nghiên cứu.

Các chỉ số		Ngay trước tháo máy thở	Ngay trước lắp lại máy thở	P*
pH động mạch	$\bar{x} \pm SD$	7,37 ± 0,05	7,23 ± 0,06	< 0,01
	Min – max	7,29 – 7,51	7,05 – 7,33	
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	407,50 ± 133,95	351,75 ± 153,96	< 0,01
	Min – max	120,6 – 665,0	66,90 – 665,10	
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	42,47 ± 1,85	71,81 ± 12,12	< 0,01
	Min – max	39,0 – 45,1	60,00 – 116,00	
Delta PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	29,06 ± 11,61		
SpO ₂ thấp nhất (%)	$\bar{x} \pm SD$	99,13 ± 1,90		
	Min – max	91,0 – 100,0		

Delta PaCO₂: Chênh lệch PaCO₂ trước và 10 phút sau tháo máy thở.

(*) kiểm định t test

• Các biến chứng trong thực hiện test ngừng thở lần 1 ở 53 BN nghiên cứu:

pH < 7,20 chiếm 22,6%; PaCO₂ ≥ 80mmHg là 20,8% và 1 BN bị tràn khí màng phổi (1,9%).

Bảng 3.8. Thay đổi toan kiềm, khí máu, SpO₂ trong thực hiện test ngừng thở lần 2 ở 53 BN nghiên cứu.

Các chỉ số		Ngay trước tháo máy thở	Ngay trước lắp lại máy thở	P*
pH động mạch	$\bar{x} \pm SD$	7,38 ± 0,04	7,23 ± 0,05	< 0,01
	Min – max	7,30 – 7,46	7,10 – 7,36	
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	408,75 ± 154,33	359,75 ± 151,59	< 0,01
	Min – max	100,5 – 718,0	80,20 – 678,00	
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	42,57 ± 2,06	70,56 ± 7,77	< 0,01
	Min – max	38,3 – 45,1	60,0 – 94,1	
Delta PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	28,04 ± 8,35		
SpO ₂ thấp nhất (%)	$\bar{x} \pm SD$	98,81 ± 2,60		
	Min – max	91,0 – 100,0		

(*) kiểm định t test

• Các biến chứng trong thực hiện test ngừng thở lần 2 ở 53 BN nghiên cứu:

pH < 7,20 chiếm 18,9%; PaCO₂ ≥ 80mmHg là 13,2%

Bảng 3.10. Thay đổi toan kiềm, khí máu, SpO₂ trong thực hiện test ngừng thở lần 3 ở 53 BN nghiên cứu.

Các chỉ số		Ngay trước tháo máy thở	Ngay trước lắp lại máy thở	p*
pH động mạch	$\bar{x} \pm SD$	7,37 ± 0,04	7,23 ± 0,04	< 0,01
	Min – max	7,32 – 7,48	7,09 – 7,34	
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	384,41 ± 132,39	335,26 ± 139,62	< 0,01
	Min – max	131,0 – 670,0	71,60 – 650,00	
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	42,64 ± 1,46	71,46 ± 9,46	< 0,01
	Min – max	40,0 – 45,1	61,00 – 98,80	
Delta PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	28,53 ± 9,46		
SpO ₂ thấp nhất (%)	$\bar{x} \pm SD$	98,66 ± 2,39		
	Min – max	90 – 100		

(*) kiểm định t test

• Các biến chứng trong thực hiện test ngừng thở lần 3 ở 53 BN nghiên cứu:

pH < 7,20 chiếm 13,2%; PaCO₂ ≥ 80mmHg là 15,1% và 2 BN bị rối loạn nhịp tim (3,8%).

3.3. Sự phù hợp về kết quả của các test lâm sàng chẩn đoán chết não giữa bác sỹ gây mê hồi sức và ngoại thần kinh trong 3 lần thực hiện chẩn đoán ở 53 bệnh nhân nghiên cứu.

Bảng 3.12. Kết quả của các test lâm sàng trong CDCN lần 1 ở 53 BN nghiên cứu

Test lâm sàng	BSGMHS		BSNTK		P*
	n(BN)	%	n(BN)	%	
Hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm	46	86,8	45	84,9	> 0,05
Mất phản xạ đồng tử với ánh sáng	50	94,3	52	98,1	> 0,05
Mất phản xạ giác mạc	53	100	53	100	
Mất phản xạ ho khi hút nội khí quản	53	100	53	100	
Mất phản xạ đầu – mắt	43	81,1	45	84,9	> 0,05
Mất phản xạ mắt – tiền đình	49	92,5	48	90,6	> 0,05
Test ngừng thở dương tính	53	100	53	100	

(*) kiểm định χ^2 và Fisher's exact test

Bảng 3.13. Sự phù hợp về kết quả của test lâm sàng CDCN ở lần 1: Hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4 mm.

Hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm						
Bác sĩ ngoại thần kinh						
Bác sĩ gây mê hồi sức		(+)	(-)	Tổng	Hệ số Kappa	p*
	(+)	44	2	46		
	(-)	1	6	7		
	Tổng	45	8	53		

(+): Hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm; (-): Hai đồng tử cố định ở giữa và giãn \leq 4mm

(*) kiểm định Fisher's exact test

Bảng 3.14. Sự phù hợp về kết quả của test lâm sàng CDCN ở lần 1: Mắt phản xạ đồng tử với ánh sáng.

Mắt phản xạ đồng tử với ánh sáng						
Bác sĩ ngoại thần kinh						
Bác sĩ gây mê hồi sức		(+)	(-)	Tổng	Hệ số Kappa	p*
	(+)	50	0	50		
	(-)	2	1	3		
	Tổng	52	1	53		

(+): Mắt phản xạ; (-): Còn phản xạ

(*) kiểm định Fisher's exact test

Bảng 3.15. Sự phù hợp về kết quả của test lâm sàng CDCN ở lần 1: Mắt phản xạ đầu – mắt.

Mắt phản xạ đầu – mắt						
Bác sĩ ngoại thần kinh						
Bác sĩ gây mê hồi sức		(+)	(-)	Tổng	Hệ số Kappa	p*
	(+)	43	0	43		
	(-)	2	8	10		
	Tổng	45	8	53		

(*) kiểm định Fisher's exact test

Bảng 3.16. Sự phù hợp về kết quả của test lâm sàng CDCN ở lần 1: Mắt phản xạ mắt – tiền đình.

Mắt phản xạ mắt – tiền đình						
Bác sĩ ngoại thần kinh						
Bác sĩ gây mê hồi sức		(+)	(-)	Tổng	Hệ số Kappa	p*
	(+)	48	1	49		
	(-)	0	4	4		
	Tổng	48	5	53		

(*) kiểm định Fisher's exact test

Bảng 3.17. Sự phù hợp về kết quả của cả 4 test lâm sàng CDCN lần 1 (hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm; mất phản xạ đồng tử với ánh sáng; mất phản xạ đầu – mắt; mất phản xạ mắt – tiền đình).

Bác sĩ gây mê hồi sức	Bác sĩ ngoại thần kinh					
		(+)	(-)	Tổng	Hệ số Kappa	p*
	(+)	40	2	42		
	(-)	1	10	11		
Tổng	41	12	53			

(*) kiểm định Fisher's exact test

- **Kết quả của 3 test lâm sàng còn lại trong chẩn đoán lâm sàng chết não lần 1 ở 53 BN nghiên cứu:** Mất phản xạ giác mạc; mất phản xạ ho khi hút nội khí quản; test ngừng thở dương tính là phù hợp hoàn toàn giữa BSGMHS và BSNTK.
- **Kết quả của các test lâm sàng trong chẩn đoán lâm sàng chết não lần 2 và lần 3 ở 53 BN nghiên cứu:** Là hoàn toàn như nhau giữa 2 bác sỹ.
- **Tỷ lệ chẩn đoán lâm sàng chết não dương tính của 2 bác sỹ ở 3 lần chẩn đoán trên tổng số 53 BN nghiên cứu:**
 - Lần 1: BSGMHS là 81,1% (43/53 BN); BSNTK là 84,9% (45/53 BN)
 - Lần 2 và lần 3: tỷ lệ của cả 2 bác sỹ đều là 92,5% (49/53 BN)

3.4. Năng lực chẩn đoán chết não của các test lâm sàng lần 3 và các test cận lâm sàng ở 41 bệnh nhân (có đủ 3 test cận lâm sàng gồm EEG, TCD, DSA)

Chọn DSA làm “Tiêu chuẩn vàng”, năng lực CDCN của các test lâm sàng lần 3 và các test cận lâm sàng sẽ được tính như sau:

3.4.1. Năng lực chẩn đoán chết não của các test lâm sàng lần 3

Bảng 3.22. Năng lực CDCN của các test lâm sàng lần 3

Các test lâm sàng		Kết cục trên DSA		Tổng số
		Chết não	Không chết não	
Chẩn đoán lâm sàng	(+) dương tính	37	0	37
	(-) âm tính	2	2	4
	Tổng số	39	2	41
Giá trị	Se = 94,9%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 50,0%			
p	p* < 0,01			

(*) kiểm định Fisher's exact test

3.4.2. Năng lực chẩn đoán chết não của các test cận lâm sàng

3.4.2.1. Năng lực chẩn đoán chết não của điện não đồ (EEG)

Bảng 3.23. Năng lực CDCN của điện não đồ (EEG)

Test cận lâm sàng khẳng định chết não		Kết cục trên DSA		Tổng số
		Chết não	Không chết não	
EEG	(+) xác định chết não	34	0	34
	(-) xác định không chết não	5	2	7
	Tổng số	39	2	41
Giá trị	Se = 87,2%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 28,6%			
p	p* = 0,026			

(*) kiểm định Fisher'exact test

3.4.2.2. Năng lực chẩn đoán chết não của TCD

Bảng 3.24. Năng lực CDCN của TCD lần 1

Test cận lâm sàng khẳng định chết não		Kết cục trên DSA		Tổng số
		Chết não	Không chết não	
TCD	(+) xác định chết não	33	0	33
	(-) xác định không chết não	6	2	8
	Tổng số	39	2	41
Giá trị	Se = 84,6%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 25,0%			
p	p* = 0,034			

(*) kiểm định Fisher'exact test

Bảng 3.25. Năng lực CDCN của TCD ở lần 2

Test cận lâm sàng khẳng định chết não		Kết cục trên DSA		Tổng số
		Chết não	Không chết não	
TCD	(+) xác định chết não	36	0	36
	(-) xác định không chết não	3	2	5
	Tổng số	39	2	41
Giá trị	Se = 92,3% ; Sp = 100,0% ; PPV = 100,0%; NPV = 40,0%			
p	p* = 0,012			

(*) kiểm định Fisher'exact test

3.4.2.3. Năng lực chẩn đoán chết não khi phối hợp EEG và TCD

Bảng 3.26. Năng lực CDCN khi kết hợp EEG và TCD

Test cận lâm sàng khẳng định chết não		Kết cục trên DSA		Tổng số
		Chết não	Không chết não	
EEG và TCD	(+) xác định chết não	39	0	39
	(-) xác định không chết não	0	2	2
	Tổng số	39	2	41
Giá trị	Se = 100,0%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 100,0%			
p	p* < 0,01			

(*) kiểm định Fisher'exact test

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới

Tuổi trung bình BN trong nghiên cứu là $32,9 \pm 12,6$ tuổi (độ tuổi < 40 chiếm 77,4%), 84,9% là nam giới và nữ là 15,1%. Kết quả này phù hợp với kết quả của một số tác giả trong nước về tuổi và giới BN chấn thương.

4.1.2. Kết cục của các bệnh nhân sau chẩn đoán chết não theo các tiêu chuẩn của Việt Nam

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các BN sau CĐCN theo các tiêu chuẩn của Việt Nam thì đều tử vong 100% (hoặc chết ngừng tuần hoàn hoặc hiển tạng) không có BN nào hồi phục sau chẩn đoán. Theo Y văn trên thế giới đến nay người ta thấy rằng: Chưa có trường hợp nào sau CĐCN theo các tiêu chuẩn của Hội Thần kinh học Mỹ năm 1995 mà hồi phục chức năng thần kinh, 100% các BN tử vong.

4.2. Các điều kiện tiên quyết trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng chẩn đoán chết não, những thay đổi và biến chứng trong thực hiện test ngừng thở

4.2.1. Các điều kiện tiên quyết trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng chẩn đoán chết não

Trong CĐCN, các điều kiện tiên quyết có ý nghĩa rất quan trọng, đòi hỏi phải được thỏa mãn ngay trước thời điểm tiến hành các test lâm sàng CĐCN. Các điều kiện tiên quyết đó là: Rõ nguyên nhân chết não không hồi phục và loại trừ các yếu tố gây nhiễu.

Với nguyên nhân chết não không hồi phục: Tất cả các BN trong nghiên cứu đều rõ nguyên nhân là các tổn thương sọ não nặng (bảng 3.2), và được chứng minh trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não và sự mô tả trực tiếp bởi phẫu thuật viên với các BN được phẫu thuật. Trong các hướng dẫn CĐCN trên thế giới thì rõ nguyên nhân chết não là bắt buộc, không CĐCN nếu không rõ nguyên nhân chết não.

Với các yếu tố gây nhiễu bao gồm: Tụt huyết áp, thiếu ôxy, rối loạn nặng về nội tiết và chuyển hóa, thuốc và các chất ức chế thần kinh trung ương, hạ thân nhiệt, chấn thương tủy cổ cao thì người ta rất lưu ý đến các yếu tố như thuốc ức chế thần kinh – cơ, thuốc ức chế thần kinh trung ương, hạ thân nhiệt và đặc biệt khuyến cáo cao ở BN có dùng thuốc ức chế thần kinh trung ương kết hợp có hạ thân nhiệt vì dễ bị bỏ sót trong CĐCN và đưa đến CĐCN sai:

Các thuốc ức chế thần kinh – cơ

Nếu được sử dụng thì phải được chứng minh không còn tác dụng của thuốc giãn cơ, hoặc bằng thời gian gấp 4 – 5 lần thời gian bán thải của thuốc, hoặc bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi – kích thích chuỗi 4 (TOF > 0.9).

Các thuốc ức chế thần kinh trung ương

Nhiều thuốc an thần và gây mê gây tác dụng rất giống chết não khi dùng liều cao, nên việc xác định chết não bằng chẩn đoán lâm sàng trở nên khó khăn, dễ dẫn đến chẩn đoán sai chết não. Các xét nghiệm sàng lọc thuốc có thể hữu ích nhưng một số chất (ví dụ: Cyanid, lithium, fentanyl) không thể phát hiện được bằng các xét nghiệm thường quy. Y văn khuyến cáo: Nếu biết có thuốc nào hoặc chất độc nào nhưng không thể định lượng được thuốc đó, phải theo dõi BN trong một khoảng thời gian kéo dài ít nhất gấp 4 - 5 lần thời gian bán thải của thuốc đó, và với điều kiện sự loại trừ thuốc không bị tương tác bởi các thuốc khác hoặc bởi rối loạn chức năng tạng. Nếu không rõ thuốc gì nhưng có nghi ngờ phải quan sát BN đến 48 giờ để xác định có thay đổi phản xạ thân não không, nếu không thấy thay đổi phản xạ thân não thì cần làm một test cận lâm sàng để khẳng định chết não.

Hạ thân nhiệt:

Khi thân nhiệt hạ đến 28 – 32°C sẽ gây giãn đồng tử và mất phản xạ đồng tử với ánh sáng, các phản xạ thân não biến mất khi nhiệt độ hạ xuống dưới 28°C. Tuy nhiên, mức độ tỉnh táo và thân nhiệt có mối tương quan yếu, nhiều tài liệu đưa ra: Khi nhiệt độ > 34°C thì BN sẽ tỉnh. Do đó, đa số khuyến cáo hiện nay qui định nhiệt độ phải > 34°C tại thời điểm tiến hành các test đánh giá phản xạ thân não.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, từ các bảng (bảng 3.2; bảng 3.3; bảng 3.4 và bảng 3.5) cho thấy: Tổng 53 BN được làm CĐCN đều thỏa mãn các điều kiện tiên quyết, điều này có ý nghĩa đặc biệt quan trọng góp phần vào sự đảm bảo độ chính xác tuyệt đối trong CĐCN (các BN sau CĐCN đều tử vong 100%).

4.2.2. Những thay đổi và biến chứng trong thực hiện test ngừng thở

Sẽ được bàn luận trong mục 4.3.1.2.

4.3. Kết quả của các test lâm sàng chẩn đoán chết não, sự phù hợp về kết quả của các test giữa bác sỹ gây mê hồi sức và bác sỹ ngoại thần kinh ở 3 lần thực hiện chẩn đoán

4.3.1. Kết quả của các test lâm sàng chẩn đoán chết não

Theo qui định của Việt Nam phải thực hiện 7 test lâm sàng đánh giá mất phản xạ thân não. Với 3 test: Mất phản xạ giác mạc, mất phản xạ ho khi kích thích khí quản, test ngừng thở dương tính là tương đối khách quan, dễ nhận định kết quả nên ngay trong lần đánh giá đầu tiên và 2 lần sau đó, kết quả các test giữa BSGMHS và BSNTK là như nhau. Tuy nhiên, 4 test còn lại (hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm; mất phản xạ đồng tử với ánh sáng; mất phản xạ đầu – mắt; mất phản xạ mắt – tiền đình), sự nhận định kết quả khó hơn, mang tính chủ quan hơn nên đã xuất hiện sự không phù

hợp giữa 2 bác sỹ, và sự không phù hợp này chỉ thấy ở lần chẩn đoán thứ 1 và không thấy ở lần 2 và 3. Mặt khác, trong 7 test lâm sàng thì test hai đồng tử cố định ở giữa và giãn $> 4\text{mm}$ thì dấu hiệu đồng tử cố định ở giữa là quan trọng, còn kích thước giãn $> 4\text{mm}$ thì ít quan trọng; test ngừng thở là test có giá trị nhất nhưng cũng nguy hiểm nhất vì tiềm ẩn nhiều biến chứng.

4.3.1.1. Test đánh giá đồng tử cố định ở giữa và kích thước đồng tử

Trong 53 BN được CĐCN, có 4 BN có chẩn đoán lâm sàng chết não là âm tính vì kích thước đồng tử vẫn $\leq 4\text{mm}$ nhưng vị trí hai đồng tử ở cả 4 BN này đều cố định ở giữa. Với 4 BN này, sau chẩn đoán lâm sàng chết não lần 3, các test EEG, TCD, DSA đều được tiến hành với kết quả cả 3 test đều dương tính (đã chết não) chỉ ở 2 BN, và 2 BN còn lại có kết quả là âm tính (chưa chết não). Với 2 BN chưa chết não được tiếp tục theo dõi về sự thay đổi kích thước đồng tử, sau hơn 24 giờ chỉ có 1 BN có kích thước đồng tử 2 bên giãn $> 4\text{mm}$, 1 BN vẫn $< 4\text{mm}$. Chụp DSA lần 2 ở cả 2 BN này cho thấy kết quả DSA đều dương tính. Trên thế giới, theo báo cáo của các tác giả như Ishiguro, Larson và Shlugman về sự thay đổi kích thước đồng tử trong chết não thấy: Có một số BN chết não nhưng kích thước đồng tử vẫn duy trì $< 4\text{mm}$, kích thước đồng tử thay đổi bất thường (lúc giãn to, lúc co nhỏ), đồng tử méo và kích thước vẫn $< 4\text{mm}$. Các tác giả kết luận: Dấu hiệu đồng tử quan trọng trong CĐCN là đồng tử mất phản xạ với ánh sáng và đồng tử cố định ở giữa, kích thước đồng tử ít quan trọng, có khi không liên quan đến chết não. Giải thích cho hiện tượng này hiện chưa có một sự giải thích nào thuyết phục. Bởi vậy, với những BN có kích thước đồng tử $< 4\text{mm}$ thì không thể khẳng định là chưa chết não, nên tiếp tục theo dõi sự thay đổi kích thước đồng tử, hoặc trường hợp cần rút ngắn thời gian CĐCN thì nên chỉ định các test cận lâm sàng hỗ trợ khẳng định chết não.

4.3.1.2. Test ngừng thở

Test ngừng thở là test có giá trị nhất nhưng cũng nguy hiểm nhất nên luôn được tiến hành sau cùng trong CĐCN. Nguyên lý của test: Dựa theo hoạt động sinh lý của trung tâm hô hấp, dùng nghiệm pháp gây tăng CO_2 máu chủ động để kích thích trung tâm hô hấp tối đa, nếu BN không thở lại trong thời gian bỏ máy thở 10 phút và PaCO_2 đạt giá trị đích (PaCO_2 đích là $\geq 60\text{mmHg}$ hoặc $\text{delta PaCO}_2 \geq 20\text{mmHg}$) thì test dương tính, một số nước lại chọn PaCO_2 đích là 50mmHg hoặc $\text{delta PaCO}_2 \geq 20\text{mmHg}$ (như Vương Quốc Anh), các nước còn lại không đưa ra PaCO_2 đích (có Việt Nam). Dựa theo luật của Việt Nam, test ngừng thở được tiến hành với thời gian qui định bỏ máy thở là 10 phút, test dương tính nếu BN không có tự thở lại. Nhưng trong nghiên cứu chúng tôi vẫn căn cứ thêm giá trị $\text{PaCO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ hoặc $\text{delta PaCO}_2 \geq 20\text{mmHg}$ để nhận định kết quả test.

Tiến hành test ngừng thở, BN được thông khí với FiO_2 là 100% trong 10 phút với mục đích tăng tối đa nồng độ ôxy máu ($\text{PaO}_2 \geq 200\text{mmHg}$ là tốt nhất). Kết quả cho thấy: Ngay trước thời điểm bỏ máy thở, đa số BN đều đạt mục đích này với giá trị trung bình PaO_2 : Ở lần 1 là $407,50 \pm 133,95\text{mmHg}$; lần 2 là $408,75 \pm 154,33\text{mmHg}$; lần 3 là $384,41 \pm 132,39\text{mmHg}$. Sau 10 phút bỏ máy thở, các BN đều không tự thở lại (test dương tính) với giá trị PaCO_2 đích ở 3 lần test lần lượt: Lần 1 là $71,81 \pm 12,12\text{mmHg}$; lần 2 là $70,56 \pm 7,77\text{mmHg}$; lần 3 là $71,46 \pm 9,46\text{mmHg}$. Tuy nhiên, thời gian bỏ máy thở 10 phút là khá dài nên nhiều BN đã bị toan máu nặng ($\text{pH} < 7,20$): Với lần 1 là 12 BN (22,6%); lần 2 là 10 BN (18,9%) và lần 3 là 7 BN (13,2%), giá trị PaO_2 cũng giảm nhưng chưa đến mức độ nguy hiểm ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$) và mức độ ưu thán rất nặng ($\text{PaCO}_2 \geq 80\text{mmHg}$) chiếm tỷ lệ không nhỏ (20,8% ở lần 1; 13,2% ở lần 2 và lần 3 là 15,1%). Hậu quả là đã xảy ra một số biến chứng nguy hiểm: Có 2 BN bị rối loạn nhịp tim, có 1 BN bị tràn khí màng phổi sau test lần 1.

Theo các nghiên cứu trên thế giới, khi tiến hành test ngừng thở CĐCN thấy rằng: Test ngừng thở không phải là vô hại vì các nguy cơ như toan hóa máu, thiếu ôxy, tụt huyết áp, rối loạn nhịp tim, thậm chí ngừng tim... Nghiên cứu của Saposnik trên 129 BN chết não thấy: Khi tiến hành test ngừng thở đã xuất hiện các biến chứng ở 2/3 số BN, gồm toan hóa máu là 68%, thiếu ôxy là 23%, tụt huyết áp 12%, có 4 BN bị biến chứng nặng như tràn khí màng phổi, ngừng tim, mạch chậm, rung nhĩ và nhồi máu cơ tim. Nghiên cứu của Xiao-Ling trên 93 BN chết não cũng cho thấy các biến chứng xảy ra với tỷ lệ chung là 21%, và các biến chứng dễ xuất hiện ở những BN tại thời điểm trước bỏ máy thở nếu có $\text{PaO}_2 < 200\text{mmHg}$, $\text{pH} < 7,35$, huyết áp tâm thu $< 120\text{mmHg}$. Theo bài review về test ngừng thở của Scott năm 2013 cho thấy: Có nhiều biến chứng có thể xảy ra khi tiến hành test ngừng thở như toan hô hấp, thiếu ôxy, tụt huyết áp, loạn nhịp tim, tràn khí màng phổi, tràn khí trung thất... Với các tỷ lệ khác nhau tùy từng nghiên cứu, trong đó biến chứng nặng nhất là ngừng tim đã xảy ra ở 4 BN ($< 1\%$). Như vậy chúng tôi thấy rằng: Test ngừng thở là phức tạp, đòi hỏi chuyên sâu và có thể gây nhiều biến chứng, làm nặng thêm tổn thương não nếu BN chưa chết não. Do vậy chỉ nên do BSGMHS thực hiện với sự chứng kiến của các bác sỹ khác tham gia CĐCN, chứ không nên từng người thực hiện riêng vì khi test ngừng thở được tiến hành càng nhiều lần thì càng tăng nguy cơ cho BN.

4.3.2. Sự phù hợp về kết quả các test lâm sàng CĐCN giữa 2 bác sỹ ở 3 lần thực hiện chẩn đoán, tiêu chuẩn thời gian trong chẩn đoán lâm sàng chết não và qui định số người tham gia CĐCN

4.3.2.1. Sự phù hợp về kết quả của các test lâm sàng CĐCN giữa 2 bác sỹ ở 3 lần thực hiện chẩn đoán

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chẩn đoán lâm sàng chết não được thực hiện bởi BSGMHS và BSNTK. Bảng 3.12 cho thấy kết quả các test lâm sàng chỉ không phù hợp giữa 2 bác sỹ trong chẩn đoán lần 1 và chỉ xuất hiện ở 4 test: Đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm, mắt phản xạ đồng tử với ánh sáng, mắt phản xạ đầu – mắt, mắt phản xạ mắt – tiền đình với hệ số Kappa lần lượt là 0,79; 0,49; 0,87; 0,88. Riêng test mắt phản xạ đồng tử với ánh sáng có sự phù hợp thấp nhất trong cả 4 test, điều này cho thấy test mắt phản xạ đồng tử với ánh sáng khó nhận định kết quả nhất nên sự không phù hợp là lớn nhất. Tuy nhiên, khi đánh giá đồng thời cả 4 test thì sự phù hợp về kết quả giữa 2 bác sỹ vẫn đạt mức rất tốt (hệ số Kappa là 0,84). Kết quả các test: Mắt phản xạ giác mạc, mắt phản xạ ho khi kích thích khí quản, test ngừng thở dương tính dễ nhận định hơn (tính khách quan hơn) nên không thấy sự khác nhau giữa 2 bác sỹ. Kết quả các test lâm sàng ở lần 2 và 3 giữa 2 bác sỹ là như nhau (bảng 3.19 và bảng 3.20).

Lý giải sự khác nhau giữa 2 bác sỹ ở chẩn đoán lâm sàng chết não lần 1, theo chúng tôi có thể do: Chẩn đoán lâm sàng chết não tuy đã được thực hiện từ khá lâu ở bệnh viện Việt Đức nhưng chỉ mang tính chất đơn lẻ, chưa thành thường qui và chưa tuân theo các tiêu chuẩn CĐCN thống nhất như được qui định trong luật hiện nay, CĐCN chủ yếu do BSGMHS tiến hành và BSNTK gần như chưa thực hiện CĐCN, nên kinh nghiệm trong CĐCN chưa nhiều và chưa đồng đều giữa các BSGMHS và giữa BSGMHS với BSNTK, mặc dù về lí thuyết CĐCN là tương đối đồng đều nhau giữa các bác sỹ. Do đó, với các test lâm sàng khó nhận định kết quả vì mang tính chủ quan nhiều hơn thì sự khác nhau về kết quả của các test này giữa 2 bác sỹ là có thể xảy ra.

Khi xem xét về số lần thực hiện các test lâm sàng CĐCN, trên thế giới cho thấy: Có sự rất khác nhau về qui định số lần thực hiện các test lâm sàng giữa các nước. Ở Châu Âu, theo Citerio (năm 2014) thì số nước đòi hỏi thực hiện 2 lần chiếm 75% (21/28 nước), 3 lần chiếm 7% và chỉ 1 lần chiếm 18%. Theo Baron và Gardiner thì thực hiện các test lâm sàng lần 2 chỉ để giảm thiểu những sai sót trong CĐCN lần 1, chưa có bằng chứng khoa học chứng minh sự bắt buộc phải nhắc lại các test lâm sàng CĐCN lần 2. Theo Cheng: Khi tiến hành chẩn đoán lâm sàng chết não, theo thời gian có thể có nhiều tế bào thần kinh chết hơn nên độ nhạy của các test lâm sàng lần 2

tăng lên. Do đó phần lớn các nước hiện nay ủng hộ chẩn đoán lâm sàng chết não lần 2 dù chưa có bằng chứng khoa học nào ủng hộ.

Từ những phân tích trên, kết hợp với nghiên cứu của chúng tôi thấy: Ở lần chẩn đoán lâm sàng chết não 1 còn có sự không phù hợp về kết quả các test lâm sàng giữa 2 bác sỹ, nhưng với lần 2 và lần 3 thì kết quả chẩn đoán là như nhau. Từ đây chúng tôi thấy sự rất cần thiết phải nhắc lại các test lâm sàng CDCN, và hoàn toàn phù hợp với qui định của luật nhưng nên xem xét lược bỏ chẩn đoán lâm sàng chết não lần 3 vì: Thêm 1 lần chẩn đoán có thể làm nặng thêm tình trạng BN do các biến chứng có thể xảy ra khi thực hiện test ngừng thở, sự kéo dài thời gian hồi sức sẽ ảnh hưởng xấu đến chức năng các tạng ghép, tăng chi phí điều trị không cần thiết và đặc biệt chưa thấy có bất kỳ lợi ích gì khi thực hiện chẩn đoán lâm sàng chết não lần 3 so với lần 2.

4.3.2.2. Tiêu chuẩn thời gian trong chẩn đoán lâm sàng chết não

Trên thế giới, qui định về tiêu chuẩn thời gian trong chẩn đoán lâm sàng chết não là rất khác nhau giữa các nước. Theo kết quả khảo sát của Wijdicks năm 2002 thấy: Với các nước tiến hành ít nhất 2 lần chẩn đoán lâm sàng chết não thì tiêu chuẩn qui định về khoảng thời gian giữa 2 lần chẩn đoán thay đổi từ 2 đến 72 giờ, thậm chí một số nước không có qui định bắt buộc về khoảng thời gian này, kết quả này cũng giống như của Gardiner năm 2013. Còn theo của Citerio năm 2014 khảo sát tại 28 nước Châu Âu cho thấy: Khoảng thời gian giữa 2 lần chẩn đoán lâm sàng chết não dao động từ 0 phút – 12 giờ, không có bằng chứng khoa học về sự trì hoãn khám lâm sàng CDCN lần 2 với khoảng thời gian bao nhiêu là chính xác, nếu thời gian này càng kéo dài thì sẽ ảnh hưởng càng lớn đến chức năng các tạng ghép, kéo dài thời gian hồi sức cũng như tăng chi phí điều trị không cần thiết. Tuy nhiên qui định khoảng thời gian giữa 2 lần chẩn đoán lâm sàng chết não phổ biến là 6 giờ, và các trường hợp tổn thương não do thiếu ôxy thì cần kéo dài thời gian theo dõi BN tối thiểu đến ≥ 24 giờ mới tiến hành chẩn đoán lâm sàng chết não. Với Việt Nam, theo luật thì qui định về tiêu chuẩn thời gian trong chẩn đoán lâm sàng chết não thấy có sự tương đồng với đa số các khuyến cáo trên thế giới trong CDCN hiện nay.

4.3.2.3. Qui định số người tham gia chẩn đoán chết não

Trên thế giới về qui định số người tham gia CDCN, theo Wijdicks (năm 2002) khảo sát ở 80 nước cho thấy: Để chẩn đoán xác định chết não chỉ cần từ 1 đến 2 bác sỹ là đủ chiếm đến 78%, hơn 2 bác sỹ chiếm 16% và số lượng bác sỹ không được chỉ rõ chiếm 6%, theo Citerio (năm 2014) khảo sát tại 25 nước Châu Âu thấy: Số nước yêu cầu 2 bác sỹ chiếm đến 50%. Về thành phần các bác sỹ tham gia chẩn đoán được qui định ở các nước cũng có sự

khác biệt, thậm chí ngay tại một nước cũng không giống nhau như Mỹ, tuy nhiên chúng tôi thấy rằng: Các bác sỹ thuộc các chuyên ngành như thần kinh (nội và ngoại), gây mê hồi sức và hồi sức nói chung là phổ biến, đóng vai trò quan trọng hoặc là chuyên gia hoặc là tham vấn trong CDCN. Ngoài ra, tùy theo yêu cầu của mỗi nước mà qui định có bác sỹ thuộc các chuyên ngành khác, hoặc các chuyên gia ngoài ngành Y tế như Ấn Độ, Indonesia...

Vậy so với thế giới, tại Việt Nam theo luật qui định phải có 3 bác sỹ tham gia CDCN (thuộc nhóm số ít các nước qui định phải có ≥ 3 bác sỹ). Mặt khác, chúng tôi thấy bác sỹ pháp y không phải là bác sỹ lâm sàng nên ít có khả năng thực hiện và nhận định kết quả các test lâm sàng chính xác cũng như xử trí các biến chứng có thể xảy ra. Bởi vậy nên chẳng có thể lược bỏ bác sỹ pháp y, hoặc qui định bác sỹ pháp y chỉ tham gia chứng kiến, chứng thực chết não khi đã có xác nhận đầy đủ bằng test cận lâm sàng khẳng định chết não.

4.4. Năng lực chẩn đoán chết não của các test lâm sàng lần 3 và các test cận lâm sàng

4.4.1. Năng lực chẩn đoán của các test lâm sàng lần 3

Trên thế giới hiện nay, CDCN chỉ bằng chẩn đoán lâm sàng được thực hiện ở nhiều nước. Chẩn đoán lâm sàng chết não với các ưu điểm như không xâm lấn, thực hiện tại giường bệnh, ít tốn kém, có thể thực hiện nhắc lại dễ dàng và không đòi hỏi trang bị các phương tiện máy móc đặc thù để chẩn đoán. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả chẩn đoán lâm sàng chết não lần 3 cho thấy: Năng lực CDCN của các test lâm sàng có Se = 94,9%, giá trị tiên lượng âm tính (NPV) là 50%, Sp và giá trị tiên lượng dương tính (PPV) là 100%. Từ kết quả này cho thấy: Các test lâm sàng có khả năng khẳng định chết não rất tốt, mặc dù vẫn còn bỏ sót chết não nhưng độ nhạy vẫn đạt mức rất cao (94,9%). Theo tác giả Djuric thì các test lâm sàng như là “Chuẩn vàng” trong CDCN, còn các test cận lâm sàng sẽ là sự bổ sung cho chẩn đoán lâm sàng chết não khi muốn rút ngắn thời gian chẩn đoán, hoặc trường hợp chẩn đoán lâm sàng không thể khẳng định được chết não. Với tác giả Marinoni đã sử dụng chẩn đoán lâm sàng chết não như là “Chẩn vàng” để đánh giá các trường hợp dương tính giả khi nghiên cứu dùng TCD để theo dõi và CDCN.

4.4.2. Năng lực chẩn đoán của các test cận lâm sàng

4.4.2.1. Năng lực CDCN của điện não đồ (EEG)

Điện não đồ là test cận lâm sàng đầu tiên được sử dụng trong CDCN và hiện nay EEG vẫn là test được chỉ định phổ biến trên thế giới, thậm chí bắt buộc ở một số nước (Pháp, Đức, Serbia...). Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi điện não được thực hiện ở 53 BN sau chẩn đoán lâm sàng chết não lần 3.

Kết quả bảng 3.23 cho thấy: EEG có $Sp = 100\%$; $PPV = 100\%$; mức dương tính giả (FPR) là 0% nên EEG là test khẳng định chết não tốt, nhưng dễ loại trừ chết não chưa thật tốt vì $Se = 87,2\%$ và $NPV = 28,6\%$ hay EEG có thể bỏ sót một số trường hợp chết não. So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, kết quả của chúng tôi (Se) thấp hơn so với của Wang ($Se = 92,79\%$); của Luo ($Se = 92,04\%$); của Fernández-Torre ($Se = 96,5\%$ với EEG ghi lần thứ 1), nhưng cao hơn của Tavakoni ($Se = 82\%$) hay Grigg ($Se = 69,6\%$). Các nghiên cứu xác định tỷ lệ dương tính giả đến nay còn thiếu, theo nghiên cứu của Hội điện não đồ Mỹ ghi điện não ở 2650 BN người lớn bị hôn mê để xác định chết não bằng tiêu chuẩn EEG đẳng điện, chỉ có 3 BN có “EEG đẳng điện” nhưng 3 BN này lại nhận liều cao thuốc ức chế thần kinh trung ương. Do đó, nếu loại bỏ 3 BN này (không thỏa mãn điều kiện tiên quyết) thì EEG sẽ có $Sp = 100\%$ hay $FPR = 0\%$.

Từ thực tế cũng như các kết quả nghiên cứu về EEG, các khuyến cáo sử dụng EEG trong CĐCN trên thế giới, chúng tôi thấy rằng: EEG vẫn là test khẳng định chết não tốt nhưng không phải là test lựa chọn để phát hiện chết não vì có độ nhạy chưa cao, EEG không phải là test thích hợp trong chẩn đoán chết thân não hay ở các trường hợp có hạ thân nhiệt, có dùng hoặc nghi ngờ dùng thuốc ức chế thần kinh trung ương. Những trường hợp này thì test xác định ngừng tuần hoàn não là sự phù hợp nhất.

4.4.2.2. Năng lực chẩn đoán chết não của TCD

TCD được sử dụng để mô tả ngừng tuần hoàn não bởi Yoneda năm 1974 và hiện nay TCD đã được áp dụng trong CĐCN ở nhiều nước trên thế giới. Ở Việt Nam, theo qui định của luật, áp dụng TCD trong CĐCN phải tiến hành 2 lần và cách nhau ít nhất 30 phút.

Với lần 1: kết quả theo bảng 3.24 cho thấy TCD có $Se = 84,6\%$; $NPV = 25,0\%$ chưa thực sự tốt trong phát hiện chết não nhưng Sp và PPV đạt 100% . Ở lần 2 với bảng 3.25 thấy: Độ nhạy và giá trị tiên lượng âm tính đều tăng lên ($Se = 92,3\%$; $NPV = 40,0\%$); $Sp = PPV$ đạt 100% . Các kết quả này cho thấy: Khả năng sàng lọc chết não và theo dõi tiến triển các tín hiệu sóng siêu âm ở các động mạch trong não là khá tốt, nếu TCD ở lần 1 còn thấy tín hiệu sóng siêu âm nhưng ở lần 2 lại không thấy nữa thì rất có giá trị để khẳng định chết não. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của Azevedo với $Se = 91\%$, $Sp = 100\%$; nhưng cao hơn các tác giả như: de Freitas với $Se = 76\%$; Kuo với $Se = 77,2\%$, $Sp = 100\%$ (lần siêu âm thứ 1) và $Se = 86,4\%$, $Sp = 100\%$ (lần 2); Conti với $Se = 82,1\%$ (lần 1), 88% (lần 2), $Sp = 100\%$; Poularas với $Se = 87,5\%$ (lần 1), $Sp = 100\%$; Wang với $Se = 82,9\%$ (lần 1); và thấp hơn các tác giả như: Ducrocq với $Se = 95\%$; Hadani với $Se = 96,5\%$, $Sp = 100\%$, Conti với $Se = 95,6\%$, $Sp = 100\%$

(siêu âm lần 3); Poularas với Se = 95% (siêu âm lần 2) và 100% (lần 3); Wang với Se = 94,5% (siêu âm lần 2). Riêng với nghiên cứu của Poularas so sánh TCD và chụp động mạch não trong khẳng định chết não thấy: TCD có thể đạt 100% ở cả độ nhạy và độ đặc hiệu ở lần siêu âm thứ 3 và đưa ra gợi ý: Có thể coi TCD như là “Tiêu chuẩn vàng” trong CĐCN. Tuy nhiên để có sự đánh giá tổng quát về năng lực CĐCN của TCD, đã có 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp (Meta-analysis) về sử dụng TCD trong CĐCN năm 2006 với kết quả thu được là TCD có Se = 89% (95% khoảng tin cậy là 86 – 91%) và Sp = 99% (95% khoảng tin cậy là 99 – 100%), và năm 2015 với kết quả là TCD có Se=90% (95% khoảng tin cậy là 87 – 92%), Sp = 98% (95% khoảng tin cậy là 96 – 99%) và diện tích dưới đường cong (sROC) = 0,964. Từ đó kết luận: TCD là test khẳng định chết não phù hợp nhất, được tiến hành trong các bệnh cảnh có các yếu tố gây nhiễu mà không thể CĐCN bằng các test lâm sàng.

Từ kết quả nghiên cứu và những phân tích ở trên, chúng tôi thấy: TCD là một test hỗ trợ CĐCN thích hợp trong thực hành vì tính tiện lợi, dễ dàng áp dụng, có thể tiến hành nhiều lần ngay tại giường bệnh, có năng lực chẩn đoán tốt. Tuy nhiên vẫn còn tồn tại hạn chế nhất định như: Kết quả phụ thuộc vào kinh nghiệm và kỹ năng người làm siêu âm.

4.4.2.3. Sự phối hợp TCD và EEG

Sự phối hợp EEG và TCD sau thời điểm chẩn đoán lâm sàng chết não lần 3 cho phép đạt được Se và Sp là 100%, không có dương tính giả và âm tính giả (bảng 3.26). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Wang: Khi kết hợp EEG và TCD trong CĐCN thì độ nhạy tăng lên và độ đặc hiệu đạt 100%.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 53 bệnh nhân có GCS 3 điểm được làm chẩn đoán chết não theo các tiêu chuẩn của Việt Nam từ tháng 11/2009 – 2/2016 tại khoa Gây mê Hồi sức, bệnh viện Việt Đức. Chúng tôi rút ra kết luận như sau:

1. Đánh giá ý nghĩa của các điều kiện tiên quyết trước mỗi lần thực hiện các test lâm sàng chẩn đoán chết não, những thay đổi và biến chứng trong thực hiện test ngừng thở

- Tất cả các bệnh nhân đều đạt các điều kiện tiên quyết trước 3 lần thực hiện các test lâm sàng chẩn đoán chết não.

- Khi thực hiện test lâm sàng lần 1, lần 2 và lần 3 thì luôn xuất hiện toan hô hấp nặng lần lượt là 22,6%; 18,9% và 13,2%; với PaCO₂ ≥ 80mmHg tương ứng là 20,8%; 13,2% và 15,1%.

- Ngoài ra gặp 1,9% tràn khí màng phổi và 3,8% rối loạn nhịp tim.

2. Xác định sự phù hợp về kết quả của các test lâm sàng chẩn đoán chết não giữa bác sỹ gây mê hồi sức và ngoại thần kinh ở 3 lần thực hiện chẩn đoán

- Lần 2 và lần 3: Sự phù hợp là 100% về kết quả 7 test lâm sàng chẩn đoán chết não.

- Riêng lần 1:

+ Sự phù hợp là 100% với 3 test: Mắt phản xạ giác mạc, mắt phản xạ ho khi hút nội khí quản, test ngừng thở dương tính và sự phù hợp rất tốt (Kappa = 0,84) khi tiến hành đánh giá đồng thời cả 4 test lâm sàng

+ Sự phù hợp trung bình (Kappa = 0,49) với test mắt phản xạ đồng tử với ánh sáng.

+ Sự phù hợp tốt (Kappa = 0,77) với test hai đồng tử cố định ở giữa và giãn > 4mm.

3. Xác định đặc tính năng lực chẩn đoán chết não của các test lâm sàng lần 3 và các test cận lâm sàng

So với “Tiêu chuẩn vàng” là DSA, chúng tôi tính được năng lực CDCN của các test lâm sàng lần 3 và EEG, TCD như sau:

- Các test lâm sàng lần 3: Độ nhạy là 94,9%; độ đặc hiệu và giá trị tiên lượng dương tính là 100%; giá trị tiên lượng âm tính là 50,0%.

- EEG: Độ nhạy là 87,2%; độ đặc hiệu và giá trị tiên lượng dương tính là 100%; giá trị tiên lượng âm tính là 28,6%.

- TCD ở lần 1: Độ nhạy là 84,6%; độ đặc hiệu và giá trị tiên lượng dương tính là 100%; giá trị tiên lượng âm tính là 25,0%.

- TCD ở lần 2: Độ nhạy là 92,3%; độ đặc hiệu và giá trị tiên lượng dương tính vẫn là 100%; giá trị tiên lượng âm tính là 40,0%.

- Phối hợp EEG và TCD: Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên lượng dương tính, giá trị tiên lượng âm tính đều đạt 100%.

KIẾN NGHỊ

Căn cứ trên những kết quả thu được trong nghiên cứu này, chúng tôi có những kiến nghị như sau:

1. Nghiên cứu xác định chết não nên ở chẩn đoán lâm sàng chết não lần 2, để rút ngắn được thời gian chẩn đoán chết não và chức năng tạng ghép được tốt hơn.

2. Trong 3 test cận lâm sàng gồm EEG, TCD và chụp mạch não (DSA) thì nên lựa chọn TCD hơn EEG, cần thiết thì chụp mạch não nhưng phải chấp nhận các nguy cơ và sẽ khó hồi sức bệnh nhân hơn sau chụp. Nên đưa bệnh nhân vào phòng lấy tạng ngay khi có kết quả DSA đã khẳng định chết não.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH
HANOI MEDICAL UNIVERSITY



PHAM TIEN QUAN

Research on the application of the
diagnostic criteria for brain death in
Vietnam of patients with severe head
trauma

Specialism: Anesthesia Reanimation

Code : 62720121

THE SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HA NOI - 2017

**THE THESIS HAS BEEN COMPLETED AT:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Scientific supervisor:

Prof. PhD. NGUYEN QUOC KINH

Opponent 1: Assoc-prof. PhD. Nguyen Quoc Anh

Opponent 2: Prof. PhD. Hoang Duc Kiet

Opponent 3: Assoc-prof. PhD. Kieu Dinh Hung

Doctoral thesis will be evaluated at thesis evaluation council at Hanoi
Medical University.

Ona.m/p.m..... / / 2017

You can find the thesis at:

- The National Library
- Library of Hanoi Medical University
- Library of Central Medicine Information

**LIST OF THE SCIENTIFIC ARTICLES HAVE POSTED
RELATING TO THE THESIS**

1. Nguyen Quoc Kinh, Pham Tien Quan (2010). Evaluation on the ability of laboratory tests for brain death diagnosis. *Journal of Military Medicine*, volume 281, 123-128.
2. Pham Tien Quan, Nguyen Quoc Kinh (2014). Evaluation on the ability of clinical diagnostic characteristics for brain death comparing with digital subtraction angiography. *Journal of Practical Medicine*, volume 939, 129-133.

INTRODUCTION

1. Background of the study

Brain death is defined in most countries of the world as the irreversible loss of all functions of the brain including the brainstem or so – called whole brain death. However, in the United Kingdom and in some other countries, brain death is defined as the irreversible loss of all functions of the brainstem or equivalent to brainstem death. In Viet Nam, brain death is the status of severe entire brain damage, all brain functions have stopped working and the person with brain death could not be revived. There are many criteria for diagnosing brain death such as clinical criteria, laboratory testing criteria, timing criteria of diagnosis as well as the number of participants carrying out brain death diagnosis. In general, the application of these criteria for brain death diagnosis varies remarkably around the world. According to the survey carried out by Wijdicks from 80 countries worldwide in 2002, up to 60% of the countries are able to detect brain death by using clinical criteria only. The laboratory testing criteria are only used additionally in cases to shorten the diagnostic time of brain death; or when the clinical diagnosis is not sufficient to confirm the brain death due to confounding factors or when there are difficulties preventing the full performance of clinical tests for brain death diagnosis. In the remaining countries and Vietnam, apart from the clinical diagnosis, there must be at least one laboratory test supporting confirmation of brain death. In addition, according to Wijdicks and a number of other studies, the timing criteria and the participants in brain death diagnosis are also very different among countries. For the countries requiring ≥ 2 times for the clinical diagnosis of brain death, the time interval between 2 diagnostic times varies from 2 - 72 hours and some countries have no requirement for this time. The requirement for the number of participants to perform the diagnosis of brain death varies; one doctor is the most common, yet the United Kingdom requires two doctors. Some laws require two doctors where the patient is being considered for organ donation. The countries requiring ≥ 3 doctors accounts for 16% and include Vietnam; in 6% of the remaining countries it is not clearly defined. In Vietnam, the diagnosis of brain death must comply with “*The law of donating, harvesting and transplanting of human tissues and organs and donation and recovery of cadavers*” No. 75/2006/QH11 of The National Assembly of Socialist Republic of Vietnam and the regulation of The Ministry of Health regarding “*clinical and laboratory testing criteria and cases are not applicable to the clinical criteria to determine brain death*” year 2007. However, the application of diagnostic criteria for brain death stipulated by the law into the clinical practice has not been conducted since the law was introduced. Therefore, we have

carried out the thesis: "**Research on the application of the diagnostic criteria for brain death in Vietnam of patients with severe head trauma**" with 3 aims as follows:

1. *To review the meaning of the prerequisites before each time of performing the clinical tests for brain death diagnosis, the changes and complications of apnea test performance.*
2. *To determine the interobserver agreement of the result of clinical tests for brain death diagnosis carried out by anesthesiologists and neurosurgeons at the 3 diagnostic performance times.*
3. *To determine the predictive capacity for brain death of the 3rd clinical tests and the laboratory tests.*

2. The necessary of the thesis

Currently, severe head trauma is common in our country with a high mortality rate. The diagnosis of brain death has an important role to help the prognosis and in addition may help when that person is a potential organ donor for transplantation. Worldwide, the diagnostic criteria for brain death differ in each country, modified over time based on the scientific evidence. The criteria for brain death diagnosis in Vietnam has been legalized since 2007 and should be applied in clinical practice to evaluate the diagnostic accuracy, conformity to reality of clinical practice and reveal any obstacles. The research results in this subject can be a scientific basis to be used for the diagnosis of brain death in a number of health facilities, as well as contributing to the addition and adjustment of the diagnostic criteria for brain death in the near future.

3. The new contributions of the thesis

The results of the thesis have proven that the criteria for brain death diagnosis in Vietnam are 100% accurate.

The results of thesis show the high diagnostic capability of Electroencephalography, Transcranial Doppler sonography and Digital subtraction angiography (the gold standard) in confirming brain death. The application of these methods is acceptable, dependant on the equipment conditions of each health facility and the specific circumstances of the patient.

The results of the thesis have shown that the timing criteria (3 times in 12 hours) and the quantity and specialty of the medical staff to carry out clinical tests (particularly at risk is the apnea test) are crucial. The results could be a reference material for considering the legal adjustment in the future.

3. The layout of the thesis

The thesis has 129 pages of A4 paper divided into 4 chapters including: 2 pages of introduction, 40 pages of literature review, 26 pages of object and study methods, 21 pages of results, 37 pages of discussion, 3 pages of conclusion and request. There are 26 tables, 2 diagrams, 15 figures and 151 references (Vietnamese and English).

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. History of brain death

1.2. Anatomy and Function of the neural system

1.3. Pathophysiology of brain death

1.4. Clinical brain death

1.4.1. *The prerequisites*

- In the diagnosis of brain death, the prerequisites are very important and must be fulfilled before performing brain death diagnosis. The prerequisites include as follows:

- The causes of brain death must be known clearly.
- Excluding the complicated medical conditions which may confound brain death diagnosis include: central nervous system depressing drugs, neuromuscular blocking agents, no severe electrolyte, acid-base, or endocrine disturbance, the body temperature $\geq 32^{\circ}\text{C}$, achieving normal systolic blood pressure $\geq 90\text{mmHg}$.

1.4.2. *Deep coma*

Coma is defined as the absence of any neurotransmission responsiveness via the brain from a harmful stimulus. The criteria of deep coma for brain death diagnosis are the GCS score of 3.

1.4.3. *Loss of brain stem reflexes includes:*

- Loss of papillary light reflex, two fixed pupils in mid-position and dilated $> 4\text{mm}$.
- Loss of corneal reflex.
- Loss of oculocephalic reflex.
- Loss of vestibule – ocular reflex.
- Loss of cough reflex with tracheal suctioning.
- Positive apnea test: The patient's respiratory movements are absent when disconnected from the ventilator for a period of 10 minutes and arterial PaCO_2 rising $\geq 60\text{mmHg}$ or PaCO_2 rising $\geq 20\text{mmHg}$ over baseline normal PCO_2 for patients with known carbon dioxide retention (ΔPaCO_2); or the patient's respiratory movements are absent for the period < 10 minutes (the test is aborted by the complications) but PaCO_2 still rising $\geq 60\text{mmHg}$ or ΔPaCO_2 rising $\geq 20\text{mmHg}$.

1.4.4. *The neurological conditions mimic brain death diagnosis.*

1.5. Laboratory testing in brain death diagnosis

The purpose of laboratory tests helps to confirm brain death has occurred: the absence of cerebral blood flow or the absence of cerebral electrical activity.

1.5.1. *The laboratory tests confirming the absence of cerebral blood flow.*

1.5.1.1. *Cerebral angiography*

Conventional cerebral angiography or Digital subtraction angiography is considered the “*Gold standard*” in brain death diagnosis. The criteria for

confirming brain death is the absence of contrast flow into the intracerebral portions of 4 intracranial arteries (two internal carotid arteries and 2 vertebral arteries) at the level of their entry into the skull.

1.5.1.2. Computed tomographic angiography (CTA)

The diagnostic criteria of CTA for brain death: the CTA demonstrates the contrast medium flow opacification of internal carotid arteries in the carotid canal and vertebral arteries at the level of foramen Magnum. No images of venous circulation appear inside of the skull. Computed tomographic scan without administration of contrast medium should be done to assess brain injuries before contrast medium is injected into the vein to evaluate cerebral circulation.

1.5.1.3. Radionuclide cerebral angiography

The diagnostic brain - dead criteria: the images of brain death are expressed through signs including no radioisotopic flow of middle, anterior and posterior cerebral arteries during recording; no indication of radioisotopic concentration of cerebral intraparenchyma; increased radioisotopic concentration in the nasal sinuses.

1.5.1.4. Transcranial Doppler sonography (TCD)

The confirmatory brain death criteria of TCD: cerebral circulatory arrest can be found and documented from the large arteries, both intra - and extracranially on two examinations at an interval of at least 30 minutes:

- + Systolic spikes or oscillating flow in any cerebral artery which can be recorded from anterior and posterior cerebral circulation.

- + The disappearance of flow signals during transcranial insonation of the basal cerebral arteries in conjunction with typical extracranial signals of circulatory arrest can be accepted as proof of cerebral circulatory arrest.

1.5.1.5. Other laboratory tests

1.5.2. The laboratory tests confirming the absence of cerebral electrical activity

1.5.2.1. Electroencephalography (EEG)

Principle: when cortical neurons depolarizes, each neuron will generate action potential, the action potential of all neurons integrated into the action potential of the brain. The graph recording the cerebral electrical activity waves is called the electroencephalography.

The brain – dead diagnostic criteria of Electroencephalography: isoelectric EEG is present if no nonartifactual electrical potential $> 2\mu\text{V}$ is found during 30 – minute recording at increased sensitivity.

1.5.2.1. Auditory evoked potentials of the brain stem

1.5.3. The choice of laboratory tests for the brain death diagnosis

1.6. The diagnostic criteria for brain death in adult on the world

1.6.1. The diagnostic criteria for brain death produced by The 1995 American Academy of Neurology and Evidence-based guideline update in 2010. (The diagnostic criteria for whole brain death)

1.6.2. The United Kingdom brain death criteria in 1976. (The diagnostic criteria for brainstem death)

1.7. The diagnostic criteria for brain death in Vietnam

1.7.1. The clinical criteria for determining brain death

The clinical diagnosis of brain death relying on the criteria which is required in the law of Vietnam must be done three times, repeated after minimal interval of 6 hours. The clinical criteria include:

- + Deep Coma (Glasgow Coma Scale score of 3).
- + Fixed pupil in mid-position (two pupils dilated > 4mm).
- + No pupillary light reflex.
- + Loss of corneal reflex.
- + Loss of cough reflex with tracheal stimulating (tracheal suctioning).
- + No oculoccephalic reflex: no doll's eyes phenomenon
- + No deviation of the eyes to irrigation in each ear with 50ml of cold water: negative vestibule – ocular reflex.
- + Loss of the ability to maintain breathing automatically when disconnecting from a ventilator (apnea test is positive).

1.7.2. The laboratory testing criteria for determining brain death

To confirm brain death, the patients must have at least 1 among 5 positive results of laboratory tests confirming the absence of cerebral electrical activity or the absence of cerebral blood flow. The 5 laboratory tests include Electroencephalography, Computed tomographic angiography, Transcranial Doppler sonography, Cerebral angiography, Radionuclide cerebral angiography.

1.7.3. Timing criteria for declaring brain death

The clinical brain – dead diagnosis is required to be performed at least 3 times, which means that at least 12 hours is needed to confirm the brain death after all patients have fulfilled the clinical criteria for brain death diagnosis and still cannot show any signs of recovery.

1.7.4. The number of participants carrying out diagnosis of brain death

When the determination of brain death is carried out, 3 doctors are required to satisfy the conditions as stipulated in article 27 of Law No. 75/2006/QH11. Each doctor will evaluate and determine the results of brain death diagnosis independently and sign in their own records at three points which are: (1)- the starting point to define brain death; (2)- after 6 hours; (3)- 12 hours after starting.

Chapter 2

OBJECT AND STUDY METHODS

2.1. Objective study

2.1.1. Inclusion criteria

- Patients with severe head trauma with the Glasgow Coma Scale (GCS) score of 3, admitted and treated intensively at The Department of

Anesthesiology and Reanimation, Vietnam - Germany Friendship Hospital from November 2009 to February 2016.

- Age: from 18 - 65 years old.
- The patients had severe brain injuries due to head trauma, the severe brain injuries have been shown on the film of cranial computed tomographic scan.
- The patients had apnea and should be ventilated completely.

2.1.2. Exclusion criteria

- The cases cannot apply clinical criteria for confirming brain death as prescribed by The Ministry of Health include as follows:

+ No clear diagnosis of causes could explain coma state and brain death on the clinic.

+ Body temperature $< 32^{\circ}\text{C}$.

+ Suspecting a patient suffers from drug toxicity or taking neuromuscular blocking agents; blocks of nerve – muscle; deep anesthesia.

+ Endocrine and metabolic disorders

+ There is state of shock or hypotension: systolic blood pressure $< 90\text{mmHg}$ or mean blood pressure $< 60\text{mmHg}$.

+ Status of mental inhibition: unresponsiveness of all stimuli although the patient is still alive.

+ Severe Guillain - Barré syndrome; patient has been bitten by a poisonous snake and has to be on a ventilator.

- Some other exclusion criteria:

+ No consent from the patient's family allowing the patient to participate in the study.

+ Having or suspected to have a heart, lung, liver or kidney disease.

+ Infectious diseases (HIV, active tuberculosis, syphilis), serious infections or uncontrollable septicemia, cancer, severe multi-organ failure.

+ No cranial computed tomographic scan or the result of cranial computed tomographic scan is normal.

+ Continuous infusion of intravenous thiopental for treating intracranial increased pressure in the postoperative period.

+ The patient's GCS going up gradually (≥ 4 points) after receiving intensive care.

2.1.3. Criteria removed from the study

- Patient dies or patient's family takes the patient home when clinical tests for brain death diagnosis have not been completed yet.

- Patient dies or patient's family takes the patient home when timing criteria for brain death is not sufficient (the third clinical tests for brain death diagnosis have not been carried out)

- The patient is re-operated on during diagnosing brain death.

2.2. Study methods

2.2.1. Study design: The prospective clinical, cross-sectional descriptive study and monitored vertical.

2.2.2. Sample size

The sample size to estimate the specificity of the diagnostic study by the formula as follows:

$$n_{sp} = \frac{FP + TN}{1 - p_{dis}}$$

$$FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p_{sp} \cdot (1 - p_{sp})}{w^2}$$

FP: false positive; *TN*: true-negative; p_{sp} : specificity (choosing the specificity of TCD = 0,99); Z_{α}^2 : constants of the normal distribution; $\alpha = 0,05 \Rightarrow Z_{\alpha}^2 = 1,96^2$; w : the error of sensitivity and specificity fluctuates around 5% ($w = 0,05$); p_{dis} : the mortality rate of patient with severe head trauma having GCS score of 3 when admitted to the hospital ranges from 0,492 to 0,768 depending on each study. Selecting $p_{dis} = 0,6$. So the sample size is calculated using the formula as follows:

$$n_{sp} = \frac{(1,96^2 \cdot 0,99 \cdot 0,01) / 0,05^2}{(1 - 0,6)} = 38 \text{ patients}$$

2.2.3. The process of brain death diagnosis

The diagnosis of brain death by the criteria of Vietnam is conducted sequentially in 4 steps:

Step 1.

Anesthesiologists determining all the prerequisites must be fulfilled before the clinical diagnosis of brain death can take place including: the causes of brain death must be known and the exclusion of confounding factors can make the brain death diagnosis wrong.

Step 2:

The clinical diagnosis of brain death: the anesthesiologist and neurosurgeon will perform in dependently the 7 clinical tests assessing the loss of brainstem reflexes. The apnea test is only done by the anesthesiologist, the neurosurgeon witnesses concurrently and considers the results of apnea test independently. The forensic doctor only participates in witnessing concurrently and certifies the result of clinical tests for brain death diagnosis because the forensic doctors are not clinicians.

The clinical diagnosis of brain death is done 3 times, repeated after an interval of 6 hours.

7 clinical tests evaluating the loss of brainstem reflexes include as follows:

- Two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm.

- No pupillary light reflex (bright light).
- Loss of corneal reflex.
- Loss of oculocephalic reflex (doll's eyes phenomenon)
- Loss of vestibulo-ocular reflex
- Loss of cough reflex with tracheal stimulating (tracheal suctioning).
- Apnea test is positive (the target PaCO₂ rising ≥ 60 mmHg or delta PaCO₂ ≥ 20 mmHg).

Step 3:

After completing the 3rd clinical diagnosis of brain death, the 3 laboratory tests for confirming the brain death which are TCD, EEG and DSA will be performed. The test results then are explained and concluded by experienced specialists. The result of laboratory tests must either confirm the absence of cerebral blood flow or the absence of cerebral electrical activity.

Step 4.

Declaration of brain death (according to the article 28, 29; pages 24 and 25 of the law and regulations issued by The Ministry of Health), the patient is identified as brain dead, when the three intervals of clinical brain-dead diagnosis have been already completed and repeated at an interval of 6 hours and have at least one positive laboratory test confirming the brain death.

2.2.4. The parameters and variables of the study

- The general characteristics of patients in the study.
- The prerequisites, the changes and complications of apnea test performance.
- The result of the clinical tests assessing the loss of brainstem reflexes and determining the interobserver agreement of the result of clinical tests performed by 2 doctors using Kappa coefficient.
- The predictive capacity for brain death of the 3 clinical tests and the laboratory tests by sensitivity, specificity, positive prognostic value and negative prognostic value.

Chapter 3: RESULTS

3.1. General characteristics of 53 patients in the study

- **Age and sex:** mean age: 32,9 \pm 12,6; Min – Max: 18 - 64 years old; male/female rate: 5,63.
- **The causes of head trauma:** traffic accident accounted for 98.1%; the other accidents accounted for 1,9%.
- **The outcome of 53 patients after brain death diagnosis based on Vietnamese brain – dead diagnostic criteria:** brain death (organ donation) accounted for 47,2%; cardiopulmonary death accounted for 49% and no brain death was 3,8%.

3.2. The prerequisites before each time of performing the clinical tests for brain death diagnosis, the changes and complications of apnea test performance

3.2.1. The prerequisites before each time of performing the clinical tests for brain death diagnosis

- *The characteristics of the intracranial injuries of 53 patients in the study.*

- Large extradural hematoma, subarachnoid hemorrhage, severe cerebral edema: 13,2%.

- Large subdural hematoma, cerebral contusion, subarachnoid hemorrhage, severe cerebral edema: 20,8%.

- The mixture of types of severe intracranial injuries: 66,0%.

• *The characteristics of operation on 53 patients in the study:* operated: 28,3%; not operated: 71,7%.

Table 3.3. The prerequisite for blood pressure before each time of performing the clinical tests for brain death diagnosis in 53 patients in the study

Prerequisites		The 1 st test	The 2 nd test	The 3 rd test
The systolic pressure (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	119,8 ± 14,0	124,1 ± 16,4	119,3 ± 18,2
	Min – max	94,0 – 146,0	92,0 – 166,0	90,0 – 161,0
The mean pressure (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	85,7 ± 11,7	88,9 ± 15,1	81,1 ± 16,3
	Min – max	62,0 – 115,0	60,0 – 125,0	61,0 – 125,0

Table 3.4. The other prerequisites before performing each clinical test for brain death diagnosis in 53 patients in the study

Prerequisites		The 1 st test	The 2 nd test	The 3 rd test
Oropharyngeal temperature	$\bar{X} \pm SD$	36,7 ± 0,6	36,7 ± 0,5	36,7 ± 0,6
	Min – max	36,0 – 38,4	36,0 – 38,6	36,0 – 38,7
Blood glucose (mmol/l)	$\bar{X} \pm SD$	8,1 ± 1,4	7,7 ± 1,6	8,2 ± 1,5
	Min – max	4,2 – 10,9	3,7 – 10,8	4,5 – 10,7
Saline sodium (mmol/l)	$\bar{X} \pm SD$	148,0 ± 5,6	149,5 ± 4,6	149,7 ± 5,6
	Min – max	132,0 – 159,2	135,0 – 157,6	130,0 – 159,6
Urinary output (ml/giö)	$\bar{X} \pm SD$	150,7 ± 39,6	142,5 ± 39,2	149,8 ± 44,1
	Min – max	50,0 – 210,0	40,0 – 200,0	40,0 – 210,0
Polyuria or uncontrolled diabetes insipidus		non	non	non

Table 3.5. The prerequisites for the acid-base and blood gas before performing clinical test for brain death diagnosis in 53 patients in the study

Prerequisites		The 1 st test	The 2 nd test	The 3 rd test
Arterial pH	$\bar{X} \pm SD$	7,37 ± 0,05	7,38 ± 0,04	7,37 ± 0,04
	Min – max	7,29 – 7,51	7,30 – 7,46	7,32 – 7,48
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	407,50 ± 133,95	408,75 ± 154,33	384,41 ± 132,39
	Min – max	120,6 – 665,0	100,5 – 718,0	131,0 – 670,0
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	42,47 ± 1,85	42,57 ± 2,06	42,64 ± 1,46
	Min – max	39,0 – 45,1	38,3 – 45,1	40,0 – 45,1

3.2.2. The changes and complications of apnea test performance to diagnose brain death in 53 patients in the study

Table 3.6. The changes of the acid-base, blood gas, SpO₂ in the 1st apnea test performance in 53 patients in the study

Parameters		Just before disconnecting a ventilator	Just before reconnecting a ventilator	p*
Arterial pH	$\bar{X} \pm SD$	7,37 ± 0,05	7,23 ± 0,06	< 0,01
	Min – max	7,29 – 7,51	7,05 – 7,33	
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	407,50 ± 133,95	351,75 ± 153,96	< 0,01
	Min – max	120,6 – 665,0	66,90 – 665,10	
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	42,47 ± 1,85	71,81 ± 12,12	< 0,01
	Min – max	39,0 – 45,1	60,00 – 116,00	
Delta PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	29,06 ± 11,61		
Lowest SpO ₂ (%)	$\bar{X} \pm SD$	99,13 ± 1,90		
	Min – max	91,0 – 100,0		

Delta PaCO₂: the PaCO₂ gradient just before disconnecting and reconnecting a ventilator after 10 minutes.

(*) Test: t test

- **The complications of the 1st apnea test performance in 53 patients in the study:**

Arterial pH < 7,20 accounted for 22,6%; PaCO₂ ≥ 80mmHg was 20,8% and 1 patient with pneumothorax (1,9%).

Table 3.8. The changes of the acid-base, blood gas, SpO₂ in the 2nd apnea test performance in 53 patients in the study

Parameters		Just before disconnecting a ventilator	Just before reconnecting a ventilator	p*
Arterial pH	$\bar{X} \pm SD$	7,38 ± 0,04	7,23 ± 0,05	< 0,01
	Min – max	7,30 – 7,46	7,10 – 7,36	
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	408,75 ± 154,33	359,75 ± 151,59	< 0,01
	Min – max	100,5 – 718,0	80,20 – 678,00	
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	42,57 ± 2,06	70,56 ± 7,77	< 0,01
	Min – max	38,3 – 45,1	60,0 – 94,1	
Delta PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	28,04 ± 8,35		
Lowest SpO ₂ (%)	$\bar{X} \pm SD$	98,81 ± 2,60		
	Min – max	91,0 – 100,0		

(*) Test: t test

• *The complications of the 2nd apnea test performance in 53 patients in the study:*

Arterial pH < 7,20 accounted for 18,9%; PaCO₂ ≥ 80mmHg was 13,2%.

Table 3.10. The changes of the acid - base, blood gas, SpO₂ in the 3rd apnea test performance in 53 patients in the study.

Parameters		Just before disconnecting a ventilator	Just before reconnecting a ventilator	p*
Arterial pH	$\bar{x} \pm SD$	7,37 ± 0,04	7,23 ± 0,04	< 0,01
	Min – max	7,32 – 7,48	7,09 – 7,34	
PaO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	384,41 ± 132,39	335,26 ± 139,62	< 0,01
	Min – max	131,0 – 670,0	71,60 – 650,00	
PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	42,64 ± 1,46	71,46 ± 9,46	< 0,01
	Min – max	40,0 – 45,1	61,00 – 98,80	
Delta PaCO ₂ (mmHg)	$\bar{x} \pm SD$	28,53 ± 9,46		
Lowest SpO ₂ (%)	$\bar{x} \pm SD$	98,66 ± 2,39		
	Min – max	90 – 100		

(*) Test: t test

• *The complications of the 3rd apnea test performance in 53 patients in study:*

Arterial pH < 7,20 accounted for 13,2%; PaCO₂ ≥ 80mmHg was 15,1% and 2 patients with cardiac arrhythmias (3,8%).

3.3. The interobserver agreement of the result of the clinical tests for brain death diagnosis done by the anesthesiologists and neurosurgeons in the 3 times of brain death diagnosis of 53 patients in the study

Table 3.12. The result of the clinical tests for brain death diagnosis of 53 patients in the study

The clinical tests	Anesthesiologists		Neurosurgeons		p*
	n (patient)	%	n (patient)	%	
Two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm	46	86,8	45	84,9	> 0,05
Loss of pupillary light reflex	50	94,3	52	98,1	> 0,05
Loss of corneal reflex	53	100	53	100	
Loss of cough reflex with tracheal suctioning	53	100	53	100	
Loss of oculocephalic reflex	43	81,1	45	84,9	> 0,05
Loss of vestibule – ocular reflex	49	92,5	48	90,6	> 0,05
Positive apnea test	53	100	53	100	

(*) Test χ^2 and Fisher's exact test

Table 3.13. The interobserver agreement of the clinical test result in the 1st brain death diagnosis: Two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm

Two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm							
		neurosurgeons				Kappa coefficient	p [*]
anesthesiologists		(+)	(-)	Total			
	(+)	44	2	46	0,77		< 0,001
	(-)	1	6	7			
	Total	45	8	53			

(+): Two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm; (-): Two fixed pupils in mid-position and dilated ≤ 4mm

(*) Test: Fisher'exact test

Table 3.14.: The interobserver agreement of the clinical test result in the 1st brain death diagnosis: Loss of pupillary light reflex

Loss of pupillary light reflex							
		neurosurgeons				Kappa coefficient	p [*]
anesthesiologists		(+)	(-)	Total			
	(+)	50	0	50	0,49		< 0,001
	(-)	2	1	3			
	Total	52	1	53			

(+): loss of reflex; (-): no loss of reflex

(*) Tesst: Fisher'exact test

Table 3.15. The interobserver agreement of the clinical test result in the 1st brain death diagnosis: Loss of oculocephalic reflex

Loss of oculocephalic reflex							
		neurosurgeons				Kappa coefficient	p [*]
anesthesiologists		(+)	(-)	Total			
	(+)	43	0	43	0,87		< 0,001
	(-)	2	8	10			
	Total	45	8	53			

(*) Test: Fisher'exact test

Table 3.16. The interobserver agreement of the clinical test result in the 1st brain death diagnosis: Loss of vestibule – ocular reflex.

Loss of vestibule – ocular reflex						
neurosurgeons						
anesthesiologists		(+)	(-)	Total	Kappa coefficient	p [*]
	(+)	48	1	49		
	(-)	0	4	4		
	Total	48	5	53		

(*) Test: Fisher's exact test

Table 3.17. The interobserver agreement of the result of 4 clinical tests in the 1st brain death diagnosis (two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm; loss of pupillary light reflex; Loss of oculocephalic reflex; Loss of vestibulo-ocular reflex)

neurosurgeons						
anesthesiologists		(+)	(-)	Total	Kappa coefficient	p [*]
	(+)	40	2	42		
	(-)	1	10	11		
	Total	41	12	53		

(*) Test: Fisher's exact test

- **The result of 3 remaining clinical tests in the 1st brain death diagnosis in 53 patients in the study:** loss of corneal reflex; loss of cough reflex with tracheal suctioning; positive apnea test was completely the same between anesthesiologists and neurosurgeons.
- **The result of the clinical tests in the 2nd and 3rd brain death diagnosis in 53 patients in the study** was also similar between the two doctors.
- **The rate of the clinical diagnosis of brain death is positive done by 2 doctors in the 3 times of brain death diagnosis in 53 patients in the study**
 - The 1st time: with the anesthesiologists was 81,1% (43/53 patients) and the Neurosurgeons was 84,9% (45/53 patients).
 - The 2nd and 3rd time: the positive brain death rate of two doctors was 92,5% (49/53 patients).

3.4. The predictive capacity for brain death of the 3rd clinical tests and the laboratory tests in 41 patients (the 3 laboratory tests include EEG, TCD and DSA)

Choosing DSA as the "Gold standard", the predictive capacity of brain death of the 3rd clinical tests and the laboratory tests will be calculated as follows:

3.4.1. The predictive capacity for brain death of the 3rd clinical tests

Table 3.22. The predictive capacity for brain death of the 3rd clinical tests

The 3 rd clinical tests		The outcome determined by DSA		Total
		Brain death	No brain death	
The clinical diagnosis	(+) positive	37	0	37
	(-) negative	2	2	4
	Total	39	2	41
Value	Se = 94,9%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 50,0%			
p	p* < 0,01			

(*) Test: Fisher' exact test

3.4.2. The predictive capacity for brain death of the laboratory tests.

3.4.2.1. The predictive capacity for brain death of Electroencephalography (EEG).

Table 3.23. The predictive capacity for brain death of Electroencephalography

The laboratory test confirming the BD		The outcome determined by DSA		Total
		Brain death	No brain death	
EEG	(+) confirmatory BD	34	0	34
	(-) not confirmatory BD	5	2	7
	Total	39	2	41
Value	Se = 87,2%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 28,6%			
p	p* = 0,026			

(*) Test: Fisher' exact test

3.4.2.2. The predictive capacity for brain death of TCD.

Table 3.24. The predictive capacity for brain death of the 1st TCD

The laboratory test confirming the BD		The outcome determined by DSA		Total
		Brain death	No brain death	
TCD	(+) confirmatory BD	33	0	33
	(-) not confirmatory BD	6	2	8
	Total	39	2	41
value	Se = 84,6%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 25,0%			
p	p* = 0,034			

(*) Test: Fisher' exact test

Table 3.25. The predictive capacity for brain death of the 2nd TCD

The laboratory test confirming the BD		The outcome determined by DSA		Total
		Brain death	No brain death	
TCD	(+) confirmatory BD	36	0	36
	(-) not confirmatory BD	3	2	5
	Total	39	2	41
Value	Se = 92,3% ; Sp = 100,0% ; PPV = 100,0%; NPV = 40,0%			
p	p* = 0,012			

(*) Test: Fisher' exact test

3.4.2.3. The predictive capacity for brain death of EEG in conjunction with TCD
Table 3.26. The predictive capacity for brain death of EEG in conjunction with TCD

The laboratory test confirming the BD		The outcome determined by DSA		Total
		Brain death	No brain death	
EEG and TCD	(+) confirmatory BD	39	0	39
	(-) not confirmatory BD	0	2	2
	Total	39	2	41
Value	Se = 100,0%; Sp = 100,0%; PPV = 100,0%; NPV = 100,0%			
p	p < 0,01			

(*) Test: Fisher's exact test

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. The characteristics of patient in the study

4.1.1. Age and sex

The mean age of patients in the study was $32,9 \pm 12,6$ years old (under 40 accounted for 77,4%); 84,9% was male and 15,1% was female. These results were compatible with the research of some local investigators about the age and sex of patients with trauma.

4.1.2. The outcome of patients after diagnosing brain death based on Vietnamese brain - dead diagnostic criteria.

In our study, all patients diagnosed with brain death using Vietnamese brain - dead diagnostic criteria had a 100% mortality (or cardiopulmonary death or donating organs). No patient recovered after brain death diagnosis. According to the medical literature in the world, until now it has been found that: no case recovers brain functions after brain death diagnosis using brain – dead diagnostic criteria, produced by the American Academy of Neurology, published in 1995 and 100% of patients died.

4.2. The prerequisites before performing each of the clinical tests for brain death diagnosis, the changes and complications of apnea test performance

4.2.1. The prerequisites before performing each of the clinical tests for brain death diagnosis

For brain death diagnosis, the prerequisites have a very important role and have to be satisfied immediately before the time of conducting the clinical tests for brain death diagnosis. The prerequisites include the obvious causes of brain death and eliminating confounding factors.

With the causes of brain death: all patients in our study had obvious brain – dead causes which were severe brain injuries (table 3.2) shown on the film of cranial computed tomographic scan as well as described by neurosurgeons for patients operated. In the guidelines of brain death diagnosis around the world: the known brain – dead causes are mandatory, there is no brain death diagnosis if the causes of brain death are not evident.

With confounding factors including hypotension, hypoxia, severe disorders of endocrine and metabolism, drugs and central nervous systemic depressants, hypothermia, high cervical spine trauma, it is important to pay attention to

confounders of the neuromuscular blocking agents, central nervous systemic depressants, hypothermia and in particular for patients taking central nervous systemic depressants in conjunction with hypothermia, which can be overlooked in diagnosing brain death and leads to misdiagnosis of brain death.

Neuromuscular blocking agents

If neuromuscular blocking agents are given, the patient must demonstrate absence of neuromuscular blockade or wait at least 4 to 5 times the half time of the drugs or train of four nerve stimulation (TOF > 0,9).

Central nervous systemic depressants

Many hypnotics and anesthetics can cause the clinical conditions like brain death when administered in high doses. Therefore the determination of brain death by clinical diagnosis will become difficult and easily led to misdiagnosis of brain death. The drug screening tests may be useful but some substances (eg: cyanide, lithium, fentanyl) could not be detected by routine screening tests. The literature recommends: if knowing certain drugs or toxins that can not quantify, the patients must be monitored for a period lasting more than 4-5 times the half-life of the drug and provided that the elimination of drug is not interacted by other drugs or by organ dysfunction. If the drug is not known exactly or doubted, the patients must observe up to 48 hours to determine whether the brainstem reflexes have any changes, if no changes are found with regard to brainstem reflexes, laboratory tests must be carried out to confirm brain death.

Hypothermia

The body temperature falling between 28 - 32°C will cause mydriasis and loss of pupillary reflex to light, the brainstem reflexes will disappear when the temperature drops below 28°C. However, there is poor correlation between the levels of consciousness and body temperature, there were many published documents pronouncing: when the temperature is above 34°C, the patient is conscious. Therefore, most current recommendations have specified that the body temperature must be more than 34°C at the time performing tests for evaluating brainstem reflexes.

The results of our study, from the tables (table 3.2; table 3.3; table 3.4 and table 3.5) shows that the 53 patients having brain death diagnosis performed, satisfied all the prerequisites, which had particularly important significance in contributing to the absolute precision in brain death diagnosis (all patients after diagnosed brain death suffered 100% of mortality).

4.2.2. The changes and complications of apnea test performance

Will be discussed in Section 4.3.1.2

4.3. The results of clinical tests for brain death diagnosis, the interobserver agreement of the result of the clinical tests for brain death diagnosis done by the anesthesiologists and neurosurgeons in the 3 times of brain - dead diagnostic performance.

4.3.1. The result of clinical tests for brain death diagnosis

According to Vietnamese brain – dead diagnostic criteria required in the law, the clinical brain – dead diagnosis must carry out 7 clinical tests evaluating the loss of brainstem death. With 3 tests: loss of corneal reflex, loss of cough reflex with tracheal suctioning and apnea test positive, were relatively

objective and easy to determine the result of tests, therefore the results were the same from the anesthesiologists and neurosurgeons in the 1st clinical brain – dead diagnosis and 2 times after that. But for the 4 remaining tests (two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm, loss of pupillary light reflex, loss of vestibule – ocular reflex, loss of oculocephalic reflex) the determination of test results was more difficult and was more subjective. Consequently, there was disagreement on the results between 2 doctors, which was only seen for the 1st brain death diagnosis, not for the 2nd and 3rd brain death diagnosis. On the other hand, among the 7 tests: the test of two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm, in which the fixed pupils in mid-position is the most important but the dilated pupils > 4mm is less important. The apnea test is the most valuable but also most dangerous because of potential complications.

4.3.1.1. The test evaluating the fixed pupils in mid-position and the size of pupils

Among 53 patients diagnosed with brain death, there were 4 patients with negative brain – dead clinical diagnosis because of the pupillary size ≤ 4 mm but position of two pupils of these 4 patients were still fixed in mid-position. For 4 these patients, after the 3rd clinical brain – dead diagnosis, the laboratory tests including EEG, TCD and DSA which were conducted with the result of these 3 tests to be positive (confirming brain death) only for 2 patients, and 2 remaining patients with negative test results (no brain death). For the 2 patients with no brain death who were continued monitoring of changes of pupillary size during more than 24 hours, after that only 1 patient had the size of 2 pupils dilated > 4mm, 1 remaining patient with the size of pupils was still < 4mm. The 2nd DSA result of the 2 patients was positive. Reported worldwide by authors including: Ishiguro, Larson and Shlugman, on the changes of the pupillary size of patients with brain death, shown that there were some brain - dead patients with pupillary size remaining < 4mm, the size of pupils which changed abnormally (mydriasis and/or miosis repeatedly, pupillary distortion) but never decreased less than 4mm. The authors concluded: that the important pupillary signs for brain death diagnosis was the loss of pupillary reflex to light and fixed pupils in mid-position whereas the pupillary size < 4mm was less than important, sometimes not related to the brain death. There was not any convincing explanation for this phenomenon. Therefore patients with the pupillary size < 4mm who were not able to confirm brain death and should therefore continue to monitor changes of pupillary size, or when needing to shorten the time of brain death diagnosis, the laboratory tests should be conducted to confirm brain death.

4.3.1.2. The apnea test

The apnea test is the most valuable but also the most dangerous and should always be carried out ultimately in brain death diagnosis. The principle of the apnea test: based on physiological activity of the respiratory center, using the method of making the CO₂ in the blood increase actively to stimulate the respiratory center maximally, if the patient's respiratory movements are absent during disconnecting them from the ventilator for 10 minutes and PaCO₂ achieves the target value (the target of PaCO₂ rising ≥ 60 mmHg or delta PaCO₂ rising ≥ 20 mmHg) which can conclude positive apnea test, some countries

choose the lower target of PaCO₂ which is 50mmHg or delta PaCO₂ ≥ 20 mm Hg (eg: the UK), the rest do not give the target PaCO₂ (including Vietnam). Based on the law in Vietnam, the apnea test is conducted with an interval of 10 minutes from disconnecting the ventilator, the apnea test is positive if the patient has no spontaneous breath. However, in our study, apart from the interval of 10 minutes, we still rely on the PaCO₂ rising ≥ 60mmHg or delta PaCO₂ ≥ 20mmHg to determine the apnea test result.

Conducting the apnea test, the patient was ventilated with 100% FiO₂ for 10 minutes before disconnecting the ventilator to maximize blood oxygen concentration (the PaO₂ achieving ≥ 200mmHg is the best goal). The results shown that: immediately before disconnecting from the ventilator, the majority of patients achieved this goal with a mean PaO₂: on the 1st time was 407.50 ± 133,95mmHg; the 2nd time was 408.75 ± 154,33mmHg; the 3rd time was 384.41 ± 132,39mmHg. After disconnecting from the ventilator during the 10 minutes, all patients without spontaneous breath (positive apnea test) with the PaCO₂ for the 3 times as following: the 1st time was 71.81 ± 12,12mmHg; the 2nd time was 70.56 ± 7,77mmHg; the 3rd time was 71,46 ± 9,46mmHg. However, removing the ventilator for an interval of 10 minutes was quite long so many patients developed severe acidosis (pH < 7.20), with the 1st time, 12 patients (22.6%); the 2nd time, 10 patients (18.9%) and the 3rd time, 7 patients (13.2%); very severe hypercapnia (PaCO₂ ≥ 80mmHg) accounted for a large proportion (20.8% with the 1st time ; 13.2% with the 2nd time and the 3rd time was 15.1%) and the PaO₂ value also decreased but not to a dangerous level (PaO₂ < 60mmHg). Consequently, some serious complications appeared in 2 patients suffering from cardiac arrhythmias and 1 patient suffering from pneumothorax after the 1st apnea test.

According to the studies in the world, while conducting the apnea test to diagnose brain death, it was found that: the apnea test was harmful because of many potential complications such as acidemia, hypoxia, hypotension, arrhythmia and even cardiac arrest. Saposnik's study on 129 patients with brain death found that: when conducting the apnea test, complications appeared in 2/3rd of the patients studied including: acidemia in 68%, 23% having hypoxia, hypotension in 12% and 4 patients with severe complications such as pneumothorax, bradycardia, atrial fibrillation, myocardial infarction and cardiac arrest. Xiao-Ling's study on 93 patients with brain death also shown that the complications which occurred in 21% of the patients was more likely to occur in patients with PaO₂ < 200mmHg, pH < 7,35, systolic blood pressure < 120mmHg at the time of disconnection from the ventilator. Scott's review article about the apnea test in 2013 shown that there were many potential complications that could occur while conducting the apnea test such as respiratory acidosis, hypoxia, hypotension, arrhythmias, pneumothorax, pneumomediastinum. With different rates depending on each study, in which the most serious complication was cardiac arrest, which occurred in 4 patients (< 1%). So we concluded that the apnea test which was complicated and required to be done by the experts belonging to the specific specialties and could cause many complications which

worsened the brain damage of patients with no brain death. Therefore, the apnea test should only be done by anesthesiologists with the presence of other doctors participating in brain death diagnosis at the same time, the apnea test should not be carried out by each doctor because the more times apnea test was done, the risk for patient would increase.

4.3.2. The interobserver agreement of the result of the clinical tests for brain death diagnosis done by the anesthesiologists and neurosurgeons in the 3 times of brain - dead diagnostic performance, the timing criteria for clinical brain – dead diagnosis and the regulation of number of participants in brain death diagnosis

4.3.2.1. The interobserver agreement of the result of the clinical tests for brain death diagnosis done by the anesthesiologists and neurosurgeons in the 3 times of brain - dead diagnostic performance

- In our study, the clinical brain – dead diagnosis was done by the anesthesiologists and neurosurgeons. Table 3.12 shown that: the result of clinical tests between 2 doctors was only in disagreement within the 1st brain – dead diagnosis and this only appeared in 4 tests, such as two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm, loss of papillary light reflex, loss of oculoccephalic reflex, loss of vestibule – ocular reflex with Kappa coefficient: 0,79; 0,49; 0,87; 0,88 respectively. Among the 4 tests, the test of loss of pupillary light reflex had the lowest coefficient, which meant that the determination of the test result was the most difficult, so the interobserver disagreement was the highest. However, when assessing simultaneously all 4 tests, the interobserver agreement of the result of the 4 tests still achieved a very good level (Kappa coefficient was 0.84). The result of remaining tests: loss of corneal reflex, loss of cough reflex when tracheal suctioning, positive apnea test which were more easy to identify the results (more objective) so there was not any difference in the test results between the 2 doctors. The result of clinical tests in the 2nd and 3rd time between 2 doctors was the same (table 3:19, table 3:20).

In our opinion, explaining the differences between the 2 doctors in the 1st clinical brain – dead diagnosis could be as follows: although clinical brain - dead diagnosis has been done for a long time in Vietnam German Friendship hospital, it has not become routine yet, as well as not being performed by the same brain - dead diagnostic criteria as set forth in the current law, brain death diagnosis has been conducted primarily by anesthesiologists and very rarely by neurosurgeons. So the experience of brain death diagnosis was small and not the same among anesthesiologists or as between the anesthesiologists and neurosurgeons, however the theory of brain death diagnosis was relatively the same between 2 doctors. Therefore the results of the tests were difficult to identify and took more subjectiveness, to interpret than the difference of the test results between 2 doctors shown.

Worldwide, when considering the number of times the clinical tests were performed for brain death diagnosis, it was shown that there were differences in the number of times specified clinical tests were performed between countries. In Europe, according to Citerio's study (2014), the nations who were required to carry out brain death diagnosis twice, accounted for 75% (21/28 countries),

tests carried out 3 times were 7% and 18% only required once. According to Gardiner and Baron performing the 2nd clinical tests only minimized errors in the 1st clinical brain – dead diagnosis, there was no scientific evidence to prove the need to repeat the 2nd clinical tests for brain death diagnosis. According to Cheng, when conducting clinical brain – dead diagnosis, there might be many more neurons which die over time, so the sensitivity of the 2nd clinical test would increase. Therefore, the majority of countries support the 2nd clinical brain - dead diagnosis though no scientific evidence supports it currently.

From the analysis above in conjunction with our study results showing that: the 1st clinical brain - dead diagnosis had interobserver disagreement over the result of clinical tests between 2 doctors whilst the result of the 2nd and 3rd clinical brain - dead diagnosis was the same. From this we found that: repeating the clinical tests for brain death diagnosis, was very necessary and fully consistent with the provision of Vietnamese law, but consideration should be given to removing the 3rd clinical brain - dead diagnosis because in addition to another diagnostic time it could aggravate the condition of the patient due to the potential complications that could occur when performing the apnea test and the prolonged resuscitation would adversely affect organ function and increase unnecessary cost of treatment, especially if there is not any benefit from the 3rd clinical brain - dead diagnosis compared with the 2nd diagnosis.

4.3.2.2. Timing criteria for clinical brain-dead diagnosis

Worldwide, the provision of timing criteria for the clinical diagnosis of brain death is very different amongst countries. Wijdicks's survey results in 2002 shown that: with countries performing the clinical brain – dead diagnosis at least twice, the requirement of time interval between 2 times of diagnosis changed from 2 to 72 hours; even in countries which did not have mandatory requirements for this period, the result was the same for Gardiner's result in 2013. According to Citerio's survey in 2014, in 28 European countries it was shown that the interval time between 2 clinical brain - dead diagnoses ranged from 0 minutes - 12 hours, however there was no scientific evidence for performance of the 2nd clinical brain – dead diagnosis in terms of how much period of time was correct, the longer the time was, the larger function of the organs would be affected, prolonging resuscitation time as well as increasing the cost of unnecessary treatment. However, prescribing an interval of 6 hours between the 2 of clinical brain – dead diagnoses was common, and it was necessary to extend monitoring time of patients ≥ 24 hours minimum to proceed clinical diagnosis of brain death for cases of brain damage caused by hypoxia. According to the law of Vietnam, the provision of timing criteria for the clinical diagnosis of brain death was similar with the majority of the recommendations for brain death diagnosis in the world now.

4.3.2.3. Stipulating the number of participants carrying out brain death diagnosis

The regulation of the number of doctors required to perform diagnosis in the world, according to Wijdicks (2002) in a survey of 80 countries, revealed that the requirement of 1 to 2 doctors participating in determining brain death was accounted for 78%, more than 2 doctors accounted for 16% and the

number of doctors where it was not specified accounted for 6%. According to Citerio's survey (2014) from 25 European countries it was found that: some countries requiring 2 doctors, accounted for 50%. The regulation of doctors participating in brain death diagnosis among the countries also differed, in a country like the US it was not the same. But we found that the doctors belonging to specialties such as neurology (both in internal and surgery), anesthesiology and reanimation, intensive care were popular and had an important role (either experts or consultants) for brain death diagnosis. Also, depending on the requirements of specific countries some had doctors belonging to other specialties or in additionally non-medical experts for example India, Indonesia...

In comparison with the world in regulating the number of doctors in brain death diagnosis, according to the provision of Vietnamese law, Vietnam must have 3 doctors participating in the diagnosis (we belong to one of the few countries who have the regulation of ≥ 3 doctors). We found that forensic doctors who were not clinicians were less likely to perform and identify the result of clinical tests exactly as well as managing the complications which could occur during diagnosing brain death. Consideration should be given to the forensic doctor only witnessing and certifying brain death when brain death was determined completely by the laboratory tests.

4.4. The predictive capacity of brain death of the 3rd clinical tests and the laboratory tests

4.4.1. The predictive capacity of brain death of the 3rd clinical tests

Worldwide, brain death diagnosis is only clinical in many countries. Clinical brain – dead diagnosis has advantages such as noninvasiveness, performed at the bedside, less expensive, ability to be easily repeated to diagnosis and does not require specialist equipment for diagnosis. In our study, the 3rd clinical diagnosis of brain death shown that the capacity of clinical tests for brain death had the Se = 94.9%, negative predictive value (NPV) of 50%, Sp and positive prognostic value (PPV) of 100%, from these results shown that the clinical tests could confirm brain death very well, although these tests could potentially overlook brain death, they still achieved very high sensitivity (94.9%). According to Djuric, the clinical tests were the "Gold standard" in brain death diagnosis while the laboratory tests would complement the clinical diagnosis of brain death in cases where shortened diagnostic time was needed or were unable to confirm brain death by the clinical tests. Marinoni used the clinical diagnosis of brain death as "Gold standard" to evaluate the false positive case when using TCD to monitor and diagnose brain death.

4.4.2. The predictive capacity for brain death of the laboratory tests

4.4.2.1. The predictive capacity for brain death of EEG

EEG is the first laboratory test used in brain death diagnosis and the EEG is still used commonly to confirm brain death in the world, even mandatory in some countries (France, Germany, Serbia...). In our study, the EEG was performed in 53 patients after the 3rd clinical diagnosis of brain death. The results from table 3.23 shown that: the EEG had the Sp = 100%; PPV = 100%; false positive rate (FPR) of

0% which meant that the EEG could be a good tool to confirm brain death, but to rule out brain death was not good because of the EEG with Se = 87.2% and NPV = 28.6% this could miss the brain - dead cases. When comparing with the results of studies completed by other researchers in the world, our results (Se) were lower than that of Wang (Se = 92.79%); Luo (Se = 92.04%); Fernández-Torre's (Se = 96.5% with the 1st EEG recording), but higher than that of Tavakoni (Se = 82%) or Grigg (Se = 69.6%). Until now there have been no studies determining the positive false rate, but according to the research carried by the American EEG Society, in 2650 adult patients with comas, to determine brain death using isoelectric EEG criteria, only 3 patients with "isoelectric EEG", but the 3 patients received the high doses of central nervous systemic depressants. Therefore if removing the 3 patients (because of not meeting prerequisites fully), the EEG would have the Sp = 100% or FPR = 0%.

From the fact of using EEG for diagnosing brain death as well as our results of the EEG and the recommendations of using EEG for brain death diagnosis in the world, we found that: the EEG is still a test confirming brain death well, but is not the test selected to detect brain death due to low sensitivity. The EEG is also not an appropriate test for brainstem death diagnosis or for the cases suffering from hypothermia, taking or suspecting to take central neural systemic depressants. For these cases, the laboratory tests determine absence of cerebral circulation which is the best choice.

4.4.2.2. The predictive capacity for brain death of TCD

TCD is used to describe the arrest of cerebral circulation by Yoneda in 1974 and now TCD has been applied for brain death diagnosis in many countries in the world. In Vietnam as stipulated by the law, using of TCD for brain death diagnosis must be on two examinations at an interval of at least 30 minutes.

With the 1st TCD: the results from table 3.24 shown that TCD had the Se = 84.6%; NPV = 25.0% which meant that the TCD was not really good method of detecting brain death but the Sp and PPV achieved 100%. For the 2nd TCD from table 3.25 also shown an increase in the sensitivity and negative predictive values (Se = 92.3%; NPV = 40.0%); Sp = PPV of 100%. These results shown that the screening capability of brain death and monitoring the progression of the ultrasonic signal from the intracerebral arteries were quite good. If the 1st TCD remained to show the ultrasonic signal but not in 2nd TCD it could confirm brain death. Our research results were the same from that of Azevedo with the Se = 91% Sp = 100%; but higher than that of authors: de Freitas with the Se = 76%; Kuo with the Se = 77.2%, Sp = 100% (in the 1st TCD) and Se = 86.4%, Sp = 100% (in the 2nd TCD); Conti with the Se = 82.1% (in the 1st TCD), 88% (in the 2nd TCD) and Sp = 100%; Poularas with the Se = 87.5% (in the 1st TCD) and Sp = 100%; Wang with the Se = 82.9% (in the 1st TCD); and lower than that of authors such as Ducrocq with the Se = 95%; Hadani with the Se = 96.5% and Sp = 100%; Conti with the Se = 95.6% , Sp = 100% (in the 3rd TCD); Poularas with the Se = 95% (in the 2nd TCD) and = 100% (in the 3rd TCD); Wang with the Se = 94.5% (in the 2nd TCD).

As for Poularas's study: when comparing TCD and cerebral angiography for confirming brain death, the results shown that the 3rd TCD could achieve 100% in both the sensitivity and specificity, which offered a suggestion: the TCD could be considered as "Gold standard" in brain death diagnosis. However, to evaluate totally the capacity of TCD for confirming brain death, there were the 2 meta-analysis studies on the use of TCD for brain death diagnosis in which the one in 2006 shown that the TCD had the Se = 89% (95% confidence interval 86-91%) and Sp = 99% (95% confidence interval of 99-100%) and the rest in 2015 also shown that the TCD had the Se = 90% (95% confidence interval 87 - 92%), Sp = 98% (95% confidence interval 96-99%) and area under the curve (sROC) = 0.964. All analysis above which means we could conclude that the TCD was the test which could confirm brain death well and was appropriate for the cases with confounding factors that prevented brain death diagnosis by clinical tests only.

From our results and the analysis as above, we found that: the TCD is a test which supports the determination of brain death appropriately in the practice because of the convenience, easy to apply, being able to carry out many times at the bedside, having good diagnostic capacity for brain death. However, there still exist certain limitations as the result of TCD depending on the experience and skills of doctors doing the TCD.

4.4.2.3. The predictive capacity for brain death of TCD in conjunction with EEG

After the 3rd clinical brain - dead diagnosis, the sensitivity and specificity could reach to 100% when combining TCD and EEG to confirm brain death and no negative and positive false (table 3.26). The result of our study was compatible with Wang's result: TCD in conjunction with EEG for brain death diagnosis made the sensitivity and specificity increase to 100%.

CONCLUSION

From November 2009 to February 2016 at Department of Anesthesiology and Reanimation, Vietnam-Germany Friendship Hospital, after studying 58 patients with GCS score of 3 carried out brain death diagnosis using the Vietnamese criteria, we have some conclusions as follows:

1. To review the meaning of prerequisites before each time of performing the clinical tests for brain death diagnosis, the changes and complications in the apnea test performance

- The prerequisites of all patients were fulfilled before performing clinical test 3 times for brain death diagnosis.
- When the 1st, 2nd and 3rd clinical tests were done, severe respiratory acidosis always occurred including: 22,6%; 18,9% and 13,2% respectively; PaCO₂ ≥ 80mmHg was 20,8%; 13,2% and 15,1% respectively.
- Apart from complications above, there were also 1,9% of pneumothorax and 3,8% of cardiac arrhythmia.

2. To determine the interobserver agreement of the result of the clinical tests for brain death diagnosis done by the anesthesiologists and neurosurgeons at the 3 diagnostic performance times

- On the 2nd and 3rd time: the result of 7 clinical tests for brain death diagnosis was similar (100%)

- Only for the 1st time:

+ *The result of 3 clinical tests for brain death diagnosis was also similar (100%): loss of corneal reflex; loss of cough reflex with tracheal suctioning; positive apnea test and there was a very high conformity (Kappa = 0,84) when 4 clinical tests was simultaneously done.*

+ There was a medium conformity (Kappa = 0,49) in the test: loss of pupillary light reflex.

+ There was a high conformity (Kappa = 0,77) in the test: two fixed pupils in mid-position and dilated > 4mm.

3. To determine the predictive capacity for brain death of the 3rd clinical tests and the laboratory tests.

The outcome determined by DSA being the “Gold standard”, the predictive capacity for brain death of the 3rd clinical tests and EEG, TCD all calculated as follows:

- The 3rd clinical tests: the sensitivity achieved 94,9%; the specificity and positive prognostic value achieved 100%; negative prognostic value was 50,0%.

- EEG: the sensitivity achieved 87,2%; the specificity and positive prognostic value achieved 100%; negative prognostic value was 28,6%.

- TCD on the 1st time: the sensitivity achieved 84,6%; the specificity and positive prognostic value achieved 100%; negative prognostic was 25,0%.

- TCD on the 2nd time: the sensitivity achieved 92,3%; the specificity and positive prognostic value achieved 100%; negative prognostic value was 40,0%.

- EEG in conjunction with TCD: the sensitivity, the specificity, positive prognostic value, positive prognostic value, negative prognostic value all achieved 100%.

REQUEST

Based on the results obtained in this study, we propose as following:

1. To consider completing the diagnosis of brain death in the 2nd clinical diagnosis of brain death. This will shorten the time of the actual diagnosis, and in turn, keep the function of the donated organs.

2. TCD should be chosen first among the three laboratory tests including EEG, TCD and DSA. DSA only is last option because of the potential risks as well as will be hard to manage the patient after DSA is done. Should take the patient to operating theater for harvesting organs immediately after the result of DSA is confirmed dead brain.