뇌사환자의 다장기 기능부전증 발생에 관한 분석

삼성서울병원 마취과 및 서울대학교병원 마취과*

조현성 · 김정수 · 강양자* · 이국현*

- Abstract -

Analysis of Multiorgan Failure in Brain-Dead Patients

Yun Sung Cho, M.D., Chung Su Kim, M.D., Yang Ja Kang, M.D.*,
and Kook Hyun Lee, M.D.*

Department of Anesthesiology, Samsung Medical Center,
Seoul National University Hospital*, Seoul, Korea

Background: Brain death is irreversible coma due to injury of brain hemisphere and brain stem regardless of any treatment. In brain-dead patients, diabetes insipidus, hypothermia, acute respiratory failure, and multiorgan failure occur due to brain stem compression injury. The primary goal of organ donor management is maintenance of optimal physiologic environment for organs prior to donation. This study is performed for suggesting the guideline of the prediction and management of multiorgan failure in the brain-dead patient.

Methods: We analyzed 16 brain-dead patients waiting for organ donation in the intensive care unit. The causes of brain death among the donors consisted of closed head injury in 8 patients, subarachnoid hemorrhage in 4, drowning in 1, aplastic anemia in 1, asthmatic attack in 1 and falling-down injury in 1. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (arterial oxygen tension/fractional inspired O_2 concentration) was analyzed to demonstrate the progress of respiratory failure. Body temperature, vital signs, urine output, serum osmolality, urine osmolality, serum K^+ , serum Na^+ , AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), total bilirubin, BUN(blood urea nitrogen) and creatinine were also analyzed in all patients.

Results: Diabetes insipidus were found in 15 patients, hypothermia in 8, renal dysfunction in 2, hepatic dysfunction in 0, and acute respiratory failure in 2 at the time of arrival to intensive care unit. Diabetes insipidus was found in 16 patients, hypothermia in 0, renal dysfunction in 0, hepatic dysfunction in 0, and acute respiratory failure in 9 at 16 hours after arrival to intensive care unit. Conclusions: We concluded that hepatic and renal functions were well preserved for long time after brain death and brain-dead patients rapidly progressed to acute respiratory failure. It can be suggested that organ procurement should be performed as soon as possible after brain death was confirmed for successful organ transplantation. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 787~792)

Key Word: Brain: brain death. Multiple organ failure. Diabetes insipidus. Hypothermia. Lung: acute respiratory failure.

서 론

뇌사는 대뇌와 뇌간(brain stem)의 기능을 완전히 상실한 결과 혼수상태에 있으면서 이러한 상태가 어떠한 치료에도 비가역적인 경우를 말한다^{1,2)}. 뇌사 환자는 뇌간의 압박을 초래하고 이는 뇌간혈관운동 중추의 활성화로 혈중 카테콜라민치의 상승을 일으켜 전신 혈관저항을 증가시킨다. 전신혈관저항의 급격한 증가는 급성 좌심실 부전증을 유발하여 좌심방압과 폐모세혈관 췌기압의 증가를 일으킨다. 이것은 폐모세혈관 내상피세포의 손상을 유발하고 이로 인해 급성 호흡 부전증을 유발하게 된다. 또한 전신 혈관저항의 급격한 증가는 말초장기의 혈류공급을 감소시키고 이로 인해 허혈성 손상을 가져와 다장기 기능 부전증을 유발하게 된다. 이로 인해 뇌사환자의 대부분은 뇌사후 48시간 이내에 심정지가 일어난다³⁻⁵⁾.

과거에는 뇌사환자의 관리가 큰 의미를 갖지 못하였다. 그러나 1963년 처음으로 간이식수술이 시행되고 1979년 매우 효과적인 면역억제제인 cyclosporine의 등장으로 장기 이식술은 비약적인 발전을 이룩하게 되었다. 이로 인해 뇌사환자는 장기공여자로써 중요한 위치를 갖게 되었으며 뇌사환자의 적절한 관리는 장기이식의 성공여부에 큰 영향을 미치게 되었다⁶⁾. 이에 본 연구에서는 뇌사판정후 중환자실에서 치료중이던 환자 16명의 자료를 분석하여 뇌사환자의 다장기 기능부전증 발생 양상과 이의 관리 방법에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상은 심한 뇌손상을 받은 후 외부 병원에서 회복 불가능한 것으로 판단되어 장기기증을 하기 위해 서울대학교병원과 삼성서울병원으로 이송된 후 뇌사판정을 받은 환자 16명을 대상으로 하였다. 이중 8명은 교통사고, 4명은 뇌출혈, 1명은 익사 사고, 1명은 재생불량성빈혈, 1명은 천식발작, 1명은 추락사고에 의한 뇌손상 환자였다. 환자의 연령 분포는 3~52세였으며 성별 분포는 남자 11명 여자 5명이었다(Table 1). 환자가 중환자실로 이송된후 가온램프, 가온가습기, 가온요 등을 사용하여 환자의

Table 1. Demographic Findings of 16 Brain-Dead Patients

Age(years)	3-52
Weight(kg)	12-76
Sex(male/female)	11/5

Causes of brain death	Traffic accident	8
	Falling down injury	1
	Asthmatic attack	1
	Aplastic anemia	1
	Drowning	1
	Intracerebral hemorrhage	4

체온을 관리하였으며, 수액 및 전해질 관리를 위해 필요에 따라 0.45% 생리식염수, 5% 포도당용액, vasopressin, K⁺ 등을 투여하였다. 중환자실에서 호흡관리는 인공호흡기(SERVO 900, Siemens-Elema AB, Sweden)를 이용하여 필요에 따라 흡입산소분율 0.3~1.0, 일회환기량 10 ml/kg, 환기횟수 10~24회/분, 호기말양압 5~15 cmH₂O로 변화시켰다.

뇌사환자는 뇌간기능을 상실하게 되고 이는 호흡 중추, 심혈관중추, 체온조절중추, 시상하부-뇌하수체 축 등의 손상을 일으킨다. 요붕증(diabetes insipidus)에 의한 상태 변화를 보기 위해 중환자실 도착시간을 0시로 하여 그때의 각종 수치를 대초치로 하고 4시간 간격으로 혈압, 심박수, 시간당요량, 중심정맥압, 혈청-Na⁺, 혈청-K⁺, 혈청삼투압, 요삼투압 등을 관찰하였다. 체온조절기능의 마비에 의한 변화를 관찰하기 위해 고막을 통해 체온을 측정하였으며, 간기능과 신장기능의 변화를 보기 위해 AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), total bilirubin, BUN(blood urea nitrogen), Cr(creatinine), 1일 요량 등을 측정하였다. 환자의 폐기능 상태를 관찰하기 위해 급성 폐기능부전증의 지표로 PaO₂/F_iO₂ (arterial oxygen tension/fractional inspired O₂ concentration) 등을 측정하였다. 그의 혈당을 측정하였다. 각종 검사치는 repeated measures of ANOVA를 이용하여 분석하였고 Student-Newman-Keuls Method를 이용하여 사후 검정하였으며 p<0.05인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

응급실에 도착후 16명 모두에서 혈압 유지를 위해 dopamine을 사용하였다. 중환자실 도착시 15명의 환자에서 요붕증 증세를 보였으며, 16시간후에는 16명 모두에서 요붕증 증세를 보였다(Table 2, 3). 수축기혈압, 이완기혈압은 초기에는 조금 불안정한 소견을 보였으며 수액 및 약제 투여후 시간이 지남에 따라 비교적 안정된 소견을 보였으나 통계적으로는 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 2). 심박수는 중환자실 도착시부터 계속적으로 빈맥 상태를 보였으며 시간에 따라 통계적으로 유의한 변화는 보이지 않았다. 중심정맥압은 초기에는 조금 불안정한 소견을 보였으나 시간이 지남에 따라 비교적 안정된 소견을 보였으며 통계적으로는 대조치에 비해 4, 8, 12, 16시간에서 유의하게 증가하였다. 시간당 요량, 혈청삼투압, 혈청- Na^+ 치는 계속적으로 증가된 소견을 보였으며 지속적인 치료에도 불구하고 유의한

감소를 보이지 않았다. 요삼투압치는 감소된 소견을 보였으며 지속적인 치료에도 불구하고 유의한 증가를 보이지 않았다. 혈청- K^+ 치는 처음에는 낮은 수치를 보였으나 K^+ 를 보충해 주기 시작한 이후에는 점차 회복되어 정상상을 유지하였으며 통계적으로는 대조치에 비해 8, 12, 16시간에 유의한 증가를 보였다. 체온은 중환자실에 도착시 8명의 환자에서 낮은 상태였으나 가온요 사용후 점차 회복되어 16시간후에는 16명 모두에서 정상치를 유지하였으며 통계적으로는 대조치에 비해 8, 12, 16시간에서 유의한 증가를 보였다(Table 2, 3). $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 는 중환자실에 도착시 2명의 환자에서 150 mmHg 이하로 급성 폐기능부전증 소견을 보였으며, 16시간후에는 9명의 환자에서 급성 폐기능부전증의 소견을 보였다(Table 3). 전체적으로는 시간에 따라 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 는 점차 감소하는 소견을 보였으며 통계적으로 대조치에 비해 8, 12, 16시간에서 유의한 감소를 보였다(Table 2). 혈청-BUN, 혈청-creatinine은 중환자실 도착시보다 시간이 지남에 따라 점차 감소하는 소견을 보였으며 통계

Table 2. Parameters of Vital Signs and Blood Chemistries in 16 Brain-Dead Patients (Mean $\pm$ SD).

	0hr	4hr	8hr	12hr	16hr
SBP(mmHg)	88 $\pm$ 11	91 $\pm$ 10	90 $\pm$ 8	104 $\pm$ 13	110 $\pm$ 11
DBP(mmHg)	48 $\pm$ 10	52 $\pm$ 12	59 $\pm$ 11	64 $\pm$ 15	62 $\pm$ 14
HR(beats/min)	101 $\pm$ 22	111 $\pm$ 27	109 $\pm$ 27	114 $\pm$ 25	106 $\pm$ 14
CVP(cmH ₂ O)	4.5 $\pm$ 1.1	7.4 $\pm$ 2.1*	9.4 $\pm$ 2.7*	10.1 $\pm$ 1.5*	9.4 $\pm$ 1.6*
UO(ml/hr)	343 $\pm$ 55	235 $\pm$ 68	292 $\pm$ 82	285 $\pm$ 108	259 $\pm$ 87
S-osm(mOsm)	341 $\pm$ 31	342 $\pm$ 33	336 $\pm$ 29	340 $\pm$ 28	339 $\pm$ 29
U-osm(mOsm)	225 $\pm$ 33	256 $\pm$ 40	219 $\pm$ 33	246 $\pm$ 39	235 $\pm$ 36
Na^+ (mEq/l)	154 $\pm$ 16	155 $\pm$ 12	155 $\pm$ 11	155 $\pm$ 12	156 $\pm$ 13
K^+ (mEq/l)	2.8 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 0.9*	3.5 $\pm$ 0.6*	3.7 $\pm$ 0.6*
BT($^{\circ}\text{C}$)	33.5 $\pm$ 2.2	34.1 $\pm$ 1.5	35.8 $\pm$ 1.3*	36.2 $\pm$ 1.1*	36.1 $\pm$ 1.2*
AST(U/L)	45 $\pm$ 15	62 $\pm$ 12	93 $\pm$ 30*	104 $\pm$ 36*	29 $\pm$ 68*
ALT(U/L)	35 $\pm$ 15	48 $\pm$ 8	51 $\pm$ 16	58 $\pm$ 17	59 $\pm$ 19*
T-bilirubin(mg/dl)	1.1 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.4
BUN(mg/dl)	21 $\pm$ 6	20 $\pm$ 9	19 $\pm$ 8	18 $\pm$ 8	16 $\pm$ 9*
Cr(mg/dl)	1.4 $\pm$ 0.9	1.3 $\pm$ 0.8	1.2 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.3*
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	358 $\pm$ 172	314 $\pm$ 150	292 $\pm$ 135*	223 $\pm$ 89*	148 $\pm$ 111*
Glucose(mg/dl)	276 $\pm$ 123	265 $\pm$ 125	213 $\pm$ 97	197 $\pm$ 91*	190 $\pm$ 97*

SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, HR: Heart rate, CVP: Central venous pressure, UO: Urine output, S-osm: Serum osmolality, U-osm: Urine osmolality, BT: Body temperature, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, T-bilirubin: total- bilirubin, BUN: Blood urea nitrogen, Cr: Creatinine, 0 hr: Control; time of arrival to intensive care unit, *: Statistically significant compared to control at each time($p < 0.05$).

Table 3. Percent of Abnormal Findings in 16 Brain-Dead Patients

	0hr	4hr	8hr	12hr	16hr
Diabetes insipidus	94%(15/16)	94%(15/16)	94%(15/16)	100%(16/16)	100%(16/16)
Hypothermia(<34°C)	50%(8/16)	31%(5/16)	13%(2/16)	6%(1/16)	0%(0/16)
Renal dysfunction	13%(2/16)	13%(2/16)	8%(1/16)	8%(1/16)	0%(0/16)
ARF 13%(2/16)	25%(4/16)	38%(6/16)	44%(7/16)	56%(9/16)	
Hepatic Dysfunction	0%	0%	0%	0%	0%
Oliguria	13%(2/16)	13%(2/16)	0%	0%	0%

0 hr: Control; time of arrival to intensive care unit. Renal dysfunction: creatinine>2 mg/dl. ARF: acute respiratory failure, PaO₂/F_iO₂<150 mmHg. Hepatic dysfunction: total-bilirubin>2 mg/dl. Oliguria: urine output<20 ml/hr.

적으로는 대조치에 비해 16시간에서 유의한 감소를 보였다. AST는 시간이 지남에 따라 점차 증가하였으며 통계적으로는 대조치에 비해 8, 12, 16시간에서 유의한 증가를 보였다. ALT도 시간이 지남에 따라 점차 증가하는 양상을 보였으며 통계적으로 대조치에 비해 16시간에 유의한 증가를 보였다. Total-bilirubin치는 정상치를 유지하였으며 시간에 따른 의미있는 변화를 보이지 않았다. 혈당은 중환자실 도착시 높은 수치를 보이다가 인슐린의 처치로 점차 감소하는 소견을 보였으며 대조치에 비해 12, 16시간에 통계적으로 의미있는 감소를 보였다(Table 2).

고 찰

뇌사는 뇌간의 비가역적인 손상으로 뇌간기능을 상실하게 되고 이는 뇌간에 존재하는 호흡중추, 심혈관중추, 체온조절중추, 시상하부-뇌하수체축 등의 손상을 일으킨다. 시상하부-뇌하수체축의 손상은 각종 호르몬의 분비 이상을 일으키며 특히 요붕증이 많이 발생한다^{1,2,7,8}. 요붕증은 vasopressin이 분비되지 않은 결과 요량증가, 저혈량증, 저혈압, 고나트륨혈증(145 mEq/L 이상), 저칼륨혈증, 혈청삼투압 증가, 요삼투압 감소 등을 나타내게 되는데 본 연구에서도 이러한 양상은 잘 나타나고 있으며 계속적인 치료에도 불구하고 요붕증에 의한 비정상적인 소견은 잘 교정되지 않고 있다. Toshiharu등³과 Atsushi등⁹에 따르면 일본에서는 뇌사가 인정되지 않는 관계로 뇌사환자를 장기 치료하는 경우가 많으며 이경우 ADH(antidiuretic hormone)를 사용하지 않은 경우는 48시간내에 심정지가 발생하였으나, 시간당 1~2 units

(285±45 microunits/kg/min)정도 사용한 환자는 23.1±19.1일동안 심정지가 발생하지 않았다고 보고하고 있다. 또한 뇌사환자는 시상하부-뇌하수체축의 손상으로 각종 호르몬의 분비 이상을 일으키므로 뇌사환자의 장기간 관리를 위해서는 steroid의 투여도 필요하다⁷. 본 증례에서도 5명의 환자에서 ADH를 사용하였으나 요붕증 증세가 심하게 발생한 후 ADH를 투여하기 시작하였으며 또한 뇌사판정후 바로 장기공여 수술을 시행한 관계로 치료기간이 짧아 ADH의 효과에 대한 결과를 관찰할 기회는 없었다.

뇌사환자의 체온조절 중추의 손상은 저온 환경에 노출시 쉽게 중심체온이 34°C 이하인 저체온을 유발하게 된다¹⁰⁻¹². 따라서 모든 수액제제는 데워서 사용하여야 하며, 가온램프와 가온요를 사용하고, 인공호흡기에는 가온가습기를 사용하며, 방안 공기의 온도를 올려주어야 한다⁸. 본 연구에서도 중환자실에 도착시 8명의 환자가 저체온 상태였는데 이는 환자 이송과정에서 보온을 효과적으로 해주지 못한 결과라고 생각되며 상기 처치를 시행한 이후 시간이 지남에 따라 거의 정상체온을 유지하였다.

뇌사환자는 뇌간의 압박을 초래하고 이는 뇌간 혈관운동중추의 활성화로 혈중 카테콜라민치의 상승을 일으켜 전신 혈관저항을 증가시킨다. 전신혈관 저항의 급격한 증가는 급성 좌심실 부전증을 유발하여 좌심방압과 폐모세혈관 췌기압의 증가를 일으킨다. 이것은 폐모세혈관 내상피세포의 손상을 유발하고 이로 인해 급성 폐기능부전증을 유발하게 된다. 급성 폐기능부전증의 지표로 AaDO₂나 PaO₂/F_iO₂ 등이 흔히 사용되고 있는데 AaDO₂는 증가하고 PaO₂/F_iO₂는 감소하는 소견을 보이게 된다. 이때 AaDO₂

> 450 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg인 경우를 급성 폐기능부전증이라고 한다^{5,13,14}. 본 연구에서는 급성 폐기능부전증의 지표로 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 를 이용하였는데 시간이 지남에 따라 급격히 감소하는 소견을 보였고 중환자실 도착 16시간에는 58%의 환자에서 급성 폐기능부전증 소견을 보였다(Table 3). 따라서 폐기능은 뇌사후 급속히 급성 부전증으로 진행됨을 알 수 있었다.

또한 뇌사환자의 혈중 카테콜라민치의 상승으로 전신혈관저항의 급격한 증가는 말초장기의 혈류공급을 감소시키고 이로 인해 허혈성 손상을 가져와 다장기 기능 부전증을 유발하게 되며 이는 요붕증에 의한 저혈량증으로 더욱 악화된다¹⁵. 이러한 이유로 Holcroft등¹⁶은 급성 폐기능부전증을 가진 환자에서 혈관확장제의 사용이 다장기기능 부전증의 발생을 감소시키고 생존율을 증가시킨다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 신기능을 평가하기 위해 BUN과 Cr을 이용하였으며 중환자실에 도착이후 시간이 지남에 따라 점차 감소하는 소견을 보여 주었다. 이는 중환자실에 도착시 2명의 환자에서 8시간 동안 폐뇨 증상을 보였으며 이로 인해 혈중 BUN과 Cr이 증가된 소견을 보였으나 중환자실에서 수액공급 등 적절한 치료이후 점차 감소하기 시작하여 중환자실 도착 18시간에는 모든 환자에서 혈중 Cr이 2 mg/dl 이하로 감소하였다. 따라서 신기능은 뇌사후 비교적 장시간 잘 보존되는 것으로 나타났다.

뇌사환자에서 AST, ALT, total-bilirubin은 간기능 검사법으로 많이 활용되고 있다. 본 연구기간 동안 total-bilirubin치는 정상을 유지하였으나 ALT와 AST는 시간의 경과에 따라 증가하는 소견을 보였으며 ALT는 16시간에, AST는 8, 12, 16시간에 대조치에 비해 통계적으로 유의한 증가를 보였다. 이는 bilirubin은 간에서만 분비되나 AST는 간조직 이외의 조직에서도 다량 유리되며 ALT도 간 이외의 조직에서 소량 유리되기 때문이다¹⁷. 이는 간기능이 다른 장기에 비해 비교적 장시간동안 잘 유지됨을 반영한다.

뇌사환자는 체온조절중추의 손상에 의한 체온조절 기능의 상실로 쉽게 저체온이 발생하므로 가온 램프, 가온가습기, 가온요 등을 이용하여 체온유지를 위한 적극적인 처치를 하여야 하며 이러한 처치에 비교적 잘 반응한다. 뇌간의 손상은 vasopressin의

분비감소로 요붕증을 일으키며 이로 인해 각종 전해질 이상과 저혈량증이 발생되며 이는 보존적인 치료에 잘 반응하지 않으므로 초기부터 ADH의 투여가 보다 합리적인 환자관리에 필요하리라 판단된다. 비가역적인 뇌간기능의 손상으로 혈중 카테콜라민의 급격한 증가로 신경인성 폐손상과 말초혈관저항의 증가에 기인한 각종 장기의 허혈성 손상을 일으키게 되며 이것은 요붕증에 의한 저혈량증에 의해 더 악화되는 결과를 일으킨다. 그러나 간기능과 신장기능은 비교적 장시간 잘 유지되었다. 폐기능은 단시간내에 악화되는 소견을 보였다. 이는 폐공여자의 숫자가 극히 적은 원인이 되며 또한 일단 장기공여를 결정하면 뇌사판정후 가능한 빨리 장기공여수술을 시행하는 것이 장기의 허혈성 손상을 줄여 보다 양호한 장기를 획득할 수 있으리라 판단된다.

참 고 문 헌

1. Beecher HK, Adams RD, Banger AC: A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *J Amer Med Assoc* 1969; 205: 337-40.
2. Mohandas A, Chou SH: Brain death-A clinical and pathological study. *J Neurosurg* 1971; 35: 211-7.
3. Yoshioka T, Sugimoto H, Uenishi M, Sakamoto T, Sadamitsu D, Sakano T, et al: Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: A clinical study. *Neurosurgery* 1986; 18: 565-7.
4. Deitch EA: Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 28: 117-34.
5. Novitzky D, Wicomb WN, Rose AG, Cooper DKC, Reichart B: Pathophysiology of pulmonary edema following experimental brain death in the chacma baboon. *Ann Thorac Sur* 1987; 43: 288-93.
6. Darby JM, Stein K, Grenvik A, Stuart SA: Approach to management of heartbeating brain dead organ donor. *JAMA* 1989; 261: 2222-8.
7. Novitzky D, Cooper DKC, Reichart B: Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 1986; 43: 852-4.
8. Kaufman HH, Lynne J: Brain death. *Neurosurgery*

- 1986; 19: 850-6.
 9. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T: Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation* 1989; 48: 613-7.
 10. Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1602-3.
 11. Debelak L, Pollak R and Richard C: Arginine vasopressin versus desmopressin for the treatment of diabetes insipidus in the brain dead organ donor. *Transplantation Proceedings* 1990; 22: 351-2.
 12. Goldsmith J, Montefusco CM: Nursing care of the potential organ donor. *Critical Care Nurse* 1987; 5: 22-9.
 13. Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH: *Principles of critical care*. New York, International Edition. 1992, pp 1634-55.
 14. Black PM: Pathophysiology of brain death: Intracranial aspects. *Transplantation Proceedings* 1988; 20: 21-4.
 15. Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J: The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine* 1987; 317: 397-403.
 16. Holcroft JW, Vassary MJ, Weber CJ: Prostaglandin E₁ and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome: a prospective trial. *Ann Surg* 1986; 203: 371-8.
 17. Wyngaarden JB, Smith LH: *Textbook of medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders company. 1988, pp 329-37.
-