Hersendoodprotocol

Gezondheidsraad **Voorzitter**
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : Aanbieding advies *Hersendoodprotocol*
Uw kenmerk : IBE/E 2251274
Ons kenmerk : -132/GtV/ts709-U
Bijlagen : 1
Datum : 11 april 2006

Mijnheer de minister,

Op 25 januari 2002 verzocht de toenmalige minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur de Gezondheidsraad om opnieuw te adviseren over hersendooddiagnostiek ten behoeve van orgaandonatie. Hierbij bied ik u het advies Hersendoodprotocol aan dat de op 6 oktober 2003 ingestelde Commissie Hersendoodprotocol op mijn verzoek heeft opgesteld. Het advies is beoordeeld door de Beraadsgroep Geneeskunde en de Beraadsgroep Gezondheidsethiek & Gezondheidsrecht. Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Het advies betreft een bijstelling van het in artikel 15 van de Wet op de orgaandonatie (WOD) genoemde Hersendoodprotocol: de volgens geldend medisch inzicht te hanteren werkwijze voor het aantonen van de hersendood. In het verleden heeft de Gezondheidsraad reeds zeven keer advies uitgebracht over hersendoodcriteria. Het voorliggende advies is een herziening van het in 1996 verschenen document. De commissie heeft bij de opstelling van haar advies de rechten en belangen van de potentiële donor als uitgangspunt genomen.

Blijkens haar rapportage is actualisatie van het protocol met name gewenst om voortaan ook de hersendood te kunnen vaststellen bij patiënten met hersenletsel die, om verdere hersenschade te beperken, geneesmiddelen kregen toegediend die de hersenfunctie dempen. Het huidige protocol biedt daarvoor geen ruimte. Mede op basis van een analyse van de stand van wetenschap concludeert de commissie dat daarin nu verandering is gekomen door de beschikbaarheid van nieuwe, veilige en betrouwbare methoden voor onderzoek van de hersendoorbloeding. Ook kan daardoor de procedure voor de hersendooddiagnostiek bij jonge kinderen in het protocol worden aangepast.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 72 73
E-mail: ghm.ten.velden@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Gezondheidsraad **Voorzitter**
Health Council of the Netherlands

Ik moge opmerken dat de commissie gezien het belang van het adviesonderwerp bij de totstandkoming van haar advies voor afzonderlijke vraagstukken – zoals de invloed van geneesmiddelen op de hersendooddiagnostiek en de veiligheid en validiteit van de nieuwe onderzoeksmethoden – verschillende zittingen heeft belegd met externe deskundigen. De in het advies beschreven protocollaire werkwijze waarborgt mijns inziens mede daarom een zorgvuldige hersendooddiagnostiek.

Omdat ook op het terrein van de hersendooddiagnostiek de komende jaren sprake zal zijn van voortschrijdend wetenschappelijk inzicht, verwacht ik dat na vier à vijf jaar herziening van de in dit advies gegeven richtlijnen nodig kan zijn.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 72 73
E-mail: ghm.ten.velden@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Hersendoodprotocol

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2006/04, Den Haag, 11 april 2006

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid' (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Hersendoodprotocol. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/04.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Brain death protocol. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/04.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN-10: 90-5549-592-1
ISBN-13: 978-90-5549-592-4

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *13*

1 Inleiding *15*
1.1 Voorgeschiedenis *15*
1.2 Adviesaanvraag *16*
1.3 Werkwijze *16*
1.4 Opzet van het advies *17*

2 Huidige uitvoering hersendooddiagnostiek *19*
2.1 Het begrip ‘hersendood’ *19*
2.2 Vaststelling hersendood *19*
2.3 Neurodeprimerende geneesmiddelen beïnvloeden diagnostiek *20*
2.4 Een andere benadering: onderzoek van de hersendoorbloeding *23*

3 Aanvullende diagnostiek: nieuwe technieken *25*
3.1 Radiologische beeldvormende technieken *26*
3.2 Doppler-ultrageluidsonderzoek *29*
3.3 Scintigrafie *33*

4 Bijstelling hersendoodprotocol *35*
4.1 Vaststellen hersendood in bijzondere omstandigheden *35*
4.2 Hersendooddiagnostiek bij kinderen *36*

Literatuur *39*

Bijlagen *45*
A De adviesaanvraag *47*
B De commissie en geraadpleegde deskundigen *49*
C Hersendoodprotocol *51*

Samenvatting

Dit advies, opgesteld door de Commissie Hersendoodprotocol van de Gezondheidsraad, betreft een bijstelling van het in artikel 15 van de Wet op de orgaandonatie (WOD) genoemde Hersendoodprotocol: de volgens geldend medisch inzicht te hanteren werkwijze voor het aantonen van de hersendood. Sinds de Gezondheidsraad in 1996 advies uitbracht over hersendoodcriteria zijn nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar gekomen en nieuwe inzichten ontstaan over de wijze waarop de hersendood ten behoeve van orgaandonatie kan worden aangetoond. Het is volgens de commissie daarom gewenst om het Hersendoodprotocol dat in het kader van de Wet op de orgaandonatie (WOD) landelijk wordt toegepast, op verschillende onderdelen bij te stellen.

Dit betreft in de eerste plaats de hersendooddiagnostiek in bijzondere omstandigheden, zoals behandeling met hersenfunctie dempende geneesmiddelen (therapeutische medicamenteuze neurodepressie: barbituraatcoma en dergelijke) of als bepaalde testen (zoals EEG of apneutest) niet goed uitvoerbaar zijn. Met name de eerste situatie bleek in de praktijk problematisch te zijn. Volgens het huidige protocol is het niet goed mogelijk om in deze omstandigheden de hersendood vast te stellen. Nieuwe, veilige en betrouwbare methoden voor onderzoek van de hersencirculatie: transcranieel Dopplerondersoek (TCD) en CT-angiografie (CTA), maken dit nu wel mogelijk. Het aantonen van bestendige cerebrale circulatiestilstand wordt dan gelijkgesteld aan hersendood. De in het huidige protocol genoemde oudere methoden voor cerebrale angiografie (conventionele angiografie en digitale subtractie-angiografie) dienen vervangen te

worden door de combinatie van TCD en CTA. De twee onderzoeken samen geven, naar de mening van de commissie, maximale validiteit en waarborgen zorgvuldige hersendooddiagnostiek. Daarnaast maken deze technieken voor de hersendooddiagnostiek bij jonge kinderen nu ook een tweede, minder tijdrovende diagnostische route dan herhaling van onderzoek mogelijk.

De commissie beveelt aan het protocol in boven genoemde zin bij te stellen. Zij doet daarvoor een voorstel in het voorliggende advies (bijlage C). Ten slotte adviseert zij om over vier à vijf jaar opnieuw te bezien in hoeverre voortschrijdend wetenschappelijk inzicht herziening van de in dit advies gegeven richtlijnen nodig maakt.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Brain death protocol. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/04.

This advisory report, compiled by the Brain Death Protocol Committee of the Health Council of the Netherlands, concerns an adjustment of the Brain Death Protocol referred to in Article 15 of the Dutch Organ Donation Act (Dutch acronym: WOD). According to prevailing medical insight this is the approach to be used for diagnosing brain death. Since the Health Council of the Netherlands issued its advisory report on brain death criteria in 1996, new scientific data have become available and new insights have arisen concerning brain death determination for the purposes of organ donation. The Committee is therefore of the opinion that various parts of the Brain Death Protocol, which is used nationally with respect to the Dutch Organ Donation Act, need to be adjusted.

Firstly, this concerns the diagnosis of brain death under special circumstances, such as treatment with neurosupressants (medical neurodepression, including barbiturate coma and such) or if certain tests (such as EEG or apnoea test) cannot be properly carried out. The former situation in particular was found to cause problems in practice. According to the current protocol, it is not possible to accurately establish brain death under these conditions. However, this is now possible with new, safe and reliable methods for investigating brain circulation, such as Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) and CT angiography (CTA). Demonstrating continuous cerebral circulatory failure is then equivalent to brain death. The older methods referred to in the current protocol for cerebral angiography (conventional angiography and digital subtraction angiography) should be replaced by the combination of TCD and CTA. In the Committee's

opinion, the two investigations combined provide maximal validity and guarantee careful brain death diagnosis. Furthermore, in the case of brain death determination in young children, these techniques offer a second, less time-consuming technique than the repetition of investigations.

The Committee recommends modifying the protocol in the above manner. A proposal to this end is presented in this advisory report (Annex C). Finally, the Committee advises a new assessment in four to five years time to see how far scientific advancements necessitate a revision of the guidelines given in this advisory report.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Voorgeschiedenis

Sinds 1973 heeft de Gezondheidsraad zeven keer advies uitgebracht over hersendoodcriteria. Het laatste advies, getiteld *Hersendoodcriteria*, dateert uit 1996. In dat advies heeft de desbetreffende commissie niet alleen de stand van wetenschap in kaart gebracht, maar zich ook op de hoogte gesteld van de inzichten en ervaringen van de betrokken beroepsgroepen. Ze onderzocht welke bepalingen voor het vaststellen van de hersendood nodig zijn en in welke volgorde, wat de eventuele risico's zijn van bepaalde onderzoeken voor de patiënt, wat de logistieke consequenties zijn en, ten slotte, aan welke artsen de uitvoering van de diverse onderzoeken dient te zijn voorbehouden.

In 1997 namen de minister van VWS en de minister van Justitie het Gezondheidsraadadvies over en werd het Hersendoodprotocol wettelijk vastgesteld. Het protocol trad in werking op 1 maart 1998.

In de aanbiedingsbrief bij het advies van 1996 gaf de voorzitter van de Gezondheidsraad al aan dat naar verwachting na een periode van circa vijf jaar herziening van de in het advies beschreven procedures nodig zou zijn. Een rap-

port van de Inspectie voor de Gezondheidszorg over de werking van de Wet op de orgaandonatie (WOD)* kwam ook tot die conclusie.[1]

1.2 Adviesaanvraag

In een brief van 25 januari 2002 (bijlage A), ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad van de toenmalige minister van VWS het verzoek om opnieuw te adviseren over de hersendooddiagnostiek en het protocol zo nodig te actualiseren. In de adviesaanvraag gaat het met name om de eventuele rol van het transcraniële Doppleronderzoek (TCD) bij patiënten die behandeling (hebben) ondergaan met geneesmiddelen die de hersenfunctie dempen.

1.3 Werkwijze

Op 6 oktober 2003 installeerde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie Hersendoodprotocol (zie bijlage B) en gaf haar de taak te bezien in hoeverre voortgeschreden wetenschappelijk inzicht aanleiding geeft tot aanpassing van het hersendoodprotocol.

De commissie vergaderde zeven maal plenair. Zij belegde in drie vergaderingen, voor afzonderlijke vraagstukken, een zitting met één of meer externe deskundigen (zie bijlage B). Bij haar beraadslagingen heeft zij zich geconcentreerd op de volgende aandachtspunten:

- de huidige diagnostische mogelijkheden voor het bepalen van de hersendood bij patiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen die de hersenfunctie dempen (therapeutische medicamenteuze neurodepressie);
- de wenselijkheid van toepassing van deze methoden, de beschikbaarheid in ziekenhuizen, de technische en professionele vereisten;
- andere ontwikkelingen, of nieuwe inzichten (zoals ten aanzien van de hersendoodvaststelling bij kinderen) die aanpassing van het protocol op onderdelen wenselijk maken.

Op 2 november 2005 besprak de commissie de conceptversie van haar eindadvies en legde deze vervolgens ter toetsing voor aan de Beraadsgroep Geneeskunde en de Beraadsgroep Gezondheidsethiek & Gezondheidsrecht. Na verdere

* Deze wet gaf aan de Gezondheidsraad twee taken, namelijk om de volgens de laatste stand van wetenschap geldende methoden en criteria voor vaststelling van de hersendood aan te geven en daarnaast om het landelijke 'Hersendoodprotocol' op te stellen.

bijstelling, mede naar aanleiding van aanbevelingen van beide beraadsgroepen, stelde de commissie vervolgens haar definitieve advies vast.

1.4 Opzet van het advies

De commissie bekijkt in het advies eerst de huidige praktijk van hersendooddiagnostiek. Voorts bespreekt zij nieuwe inzichten en diagnostische mogelijkheden. Ten slotte geeft zij een bijstelling voor het huidige protocol.

Hoofdstuk 2

Huidige uitvoering hersendooddiagnostiek

2.1 Het begrip ‘hersendood’

De internationale literatuur laat verschillende opvattingen zien over het begrip ‘hersendood’. In het advies *Hersendoodcriteria* van 1996 ging de desbetreffende commissie van de raad daar reeds op in.[2] Zoals ook daarin aangegeven, laten deze opvattingen zich als volgt groeperen:

- dood van de hersenen
- hersenstamdood, en
- hersenschorsdood.

De eerste visie wordt in de literatuur ook wel aangeduid als het *whole brain death* concept. Het gaat uit van het volledig en definitief verlies van de functies van de hersenen en de hersenstam, inclusief het verlengde merg. Tot nog toe bepaalt dit concept de praktijk in de meeste westerse landen.[3,4]

2.2 Vaststelling hersendood

Ook in het Nederlandse hersendoodprotocol heeft de wetgever gekozen voor het boven aangeduide *whole brain death* concept. Daarmee wordt de meest strin-

gente definitie van het begrip 'hersendood' gehanteerd.* In ons land wordt hersendood – net als in de meerderheid van de Europese landen – tot nu toe vastgesteld op basis van drie diagnostische fasen:[5-9]

a Prealabele voorwaarden: het vaststellen van de dodelijke aard en oorzaak van het hersenletsel, alsmede de onbehandelbaarheid ervan; uitsluiting van reversibele oorzaken van bewusteloosheid of reactieloosheid (zoals hypothermie, intoxicatie, hypotensie, blokkade van de neuromusculaire overgang, ernstige biochemische of metabole stoornis).
b Klinisch-neurologisch onderzoek: ontbreken van bewustzijn, ontbreken van hersenstamreflexen, beademingsafhankelijkheid (in andere landen: spontane ademhaling).
c Aanvullend onderzoek,** in de volgorde: a) één maal vervaardiging van een elektroencefalogram (EEG); b) bij iso-elektrisch EEG: apneutest; c) cerebrale angiografie (aortaboog-angiografie bij voorkeur in de vorm van digitale subtractie-angiografie, DSA): als EEG of apneutest onuitvoerbaar zijn.

Verder geldt dat voor kinderen jonger dan 4 jaar herhaling van zowel klinisch-neurologisch als van aanvullend onderzoek (behalve de apneutest) vereist is.

Evaluatie orgaandonatie en WOD

Zes jaar geleden onderzocht de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) de effectiviteit van orgaandonatie in Nederlandse ziekenhuizen en de werking van de in 1997 ingevoerde Wet op de orgaandonatie (WOD).[1] De IGZ-onderzoekers concludeerden dat het door de Gezondheidsraad opgestelde en aan de WOD gekoppelde hersendoodprotocol algemeen wordt toegepast en inhoudelijk en logistiek als een duidelijke verbetering wordt beschouwd.

2.3 Neurodeprimerende geneesmiddelen beïnvloeden diagnostiek

Uit de adviesaanvraag (bijlage A) komt naar voren dat actualisatie van het protocol met name wenselijk wordt geacht met het oog op de hersendooddiagnostiek

* Voor nadere informatie over de minder stringente definities van hersendood, zoals hersenschorsdood en hersenstamdood verwijst de commissie naar het Gezondheidsraadadvies Hersendoodcriteria uit 1996.[2]

** In andere Europese landen bestaat het aanvullend onderzoek (al dan niet verplicht) doorgaans uit: het EEG (behalve het Verenigd Koninkrijk), de apneutest (anders dan in het Nederlandse protocol wordt dit meestal gerekend tot het klinisch-neurologisch onderzoek), angiografie. In sommige landen worden tevens transcranieel Doppleronderzoek (Duitsland, Oostenrijk, Slowakije) en/of evoked potentials (België, Duitsland, (voormalig) Joegoslavië, Luxemburg, Portugal), en/of scintigrafie (Duitsland, Griekenland, Luxemburg, Zwitserland) uitgevoerd.

bij patiënten met hersenschade die behandeld worden met geneesmiddelen die de hersenfunctie dempen. Men gebruikt medicamenten om patiënten te sederen, om verhoogde intracraniële druk (hersenoedeem) tegen te gaan of om epilepsie (status epilepticus) te bestrijden.[10-21] De middelen – sedativa, hypnotica, anesthetica, anti-epileptica – die bij patiënten met ernstige hersenschade vooral worden gebruikt (zie kader volgende pagina), zijn barbituraten (thiopental, pentobarbital), propofol (een sedativum-hypnoticum) en benzodiazepines (bijvoorbeeld midazolam). Barbituraten en propofol worden vaker bij volwassenen gebruikt en benzodiazepines bij kinderen. Deze middelen dempen in feite alle hersenfuncties zoals het bewustzijn, de reflexen, de elektrische activiteit van de hersenen en de ademhaling.

De laatste jaren krijgt, ook in het buitenland, met name het zogeheten iatrogene barbituraatcoma aandacht. Om hersenoedeem en stijging van de intracraniele druk tegen te gaan, krijgt een patiënt daarbij onder meer een hoge dosering barbituraten toegediend. Het betreft meestal ongevalspatiënten die op een *intensive care* afdeling zijn opgenomen. De therapeutische waarde van het barbituraatcoma wordt in de literatuur wisselend beoordeeld.*

Is ondanks toepassing van genoemde middelen de toestand van de patiënt uiteindelijk zodanig dat hersendood wordt vermoed, dan is deze niet op de gebruikelijke manier vast te stellen. Aan de prealabele voorwaarde ‘uitsluiting van intoxicatie’ kan – volgens het huidige protocol – immers niet worden voldaan.**

De dempende geneesmiddelen kunnen het klinisch-neurologisch onderzoek en onderdelen van het aanvullende onderzoek (EEG, apneutest, niet de angiografie) beïnvloeden. Geven deze testen een respons, dan is er geen sprake van hersendood, maar omgekeerd garandeert het ontbreken van een repons niet dat hersendood is ingetreden.

In de literatuur wordt aanbevolen (‘*reasonable approach’*) om na beëindiging van dergelijke medicatie minstens vier maal de halfwaardetijd van het desbetreffende middel te wachten (onder voorwaarde dat een ander toegediend middel niet interfereert met de eliminatie ervan) alvorens de hersendooddiagnostiek uit te voeren.[22]

---

* Volgens een recente Cochrane review (2002) is er geen evidence dat toepassing van barbituraten bij ernstig hersentrauma de uitkomst verbetert.[21]

** Omdat sprake is van een medicamenteuze behandelvorm, wordt het iatrogene barbituraatcoma in het huidige hersendoodprotocol wel een bijzondere vorm van intoxicatie genoemd.

Vaak gebruikte middelen bij therapeutische medicamenteuze neurodepressie

Barbituraten

Thiopental wordt het meest gebruikt. Het is een zeer lipofiele stof die snel de hersenen binnendringt. Het middel heeft een halfwaardetijd van 10 à 12 uur. Daarnaast wordt ook pentobarbital (een metaboliet van thiopental) gebruikt. De halfwaardetijd bedraagt 30 à 50 uur.

Het valt niet uit te sluiten dat de halfwaardetijd van deze middelen bij een ziek persoon veel langer is. Wachten totdat er geen effectieve bloedspiegel* meer is, kan lang (dagen) duren.

De meeste ziekenhuizen kunnen de bloedspiegel bepalen. Het probleem is echter: welk niveau is acceptabel? Is er voor de bloedspiegel een minimale waarde te geven waaronder men, met het oog op de hersendooddiagnostiek, veilig zit? In de praktijk is geen nulwaarde gedefinieerd. Echter, een enkel ziekenhuis in ons land hanteert een praktische drempelwaarde van 5 mg/liter als 'veilige' maatstaf, namelijk een spiegel waarbij een gezond iemand wakker of aanspreekbaar wordt.

Propofol

Dit is een kortwerkend middel. De halfwaardetijd bedraagt 3 à 4 uur en bij een ernstig zieke patiënt waarschijnlijk meer dan 5 uur. De eigenschappen, zoals farmacokinetiek en relatie tussen concentratie en effect, zijn tamelijk goed bekend. De vraag is echter of men een en ander mag extrapoleren naar patiënten met hersenschade. Er is ook een logistiek probleem: bepaling van de bloedspiegel is slechts op enkele plaatsen in Nederland mogelijk.

Benzodiazepines

Deze middelen vertonen een grote variatie tussen effecten en bloedspiegels. Er is wel een antidotum beschikbaar: flumazenil, dat zich competitief aan de receptor bindt. Of dit antidotum ook voldoende effectief is bij hoge benzodiazepinedoseringen bij patiënten met ernstige hersenschade, staat niet vast.

* De maximale effectiviteit, zich uitend in een vlak EEG, lijkt op te treden bij barbituraatspiegels boven de 50 mg/liter.[23,24]

Voor farmaca die de hersenfuncties dempen, zoals barbituraten, benzodiazepines en propofol, is volgens de commissie vooralsnog niet met zekerheid een lage bloedspiegel (drempelwaarde) aan te geven waaronder geen noemenswaardig effect meer bestaat op onderdelen van de hersendooddiagnostiek. Wachten, na beëindiging van medicatie, totdat er geen effectieve bloedspiegel meer is, kan voor verschillende middelen lang (dagen) duren. Dit ook omdat niet valt uit te sluiten dat de halfwaardetijd van deze middelen bij een patiënt met ernstige hersenschade veel langer is dan bij een gezond persoon.

Intoxicatie versus gerichte behandeling

De commissie acht het van belang onderscheid te maken tussen het gebruikelijke begrip 'intoxicatie' en de situatie waarin bedoelde medicamenten worden toegepast. Er is dan immers sprake van gericht medisch handelen met een therapeutisch doel. Zij wil daarom toepassing van barbituraten (barbituraatcoma) of soortgelijke medicatie voortaan aanduiden als 'therapeutische medicamenteuze neurodepressie'.

2.4 Een andere benadering: onderzoek van de hersendoorbloeding

Behandeling met neurodeprimerende geneesmiddelen – ofwel: therapeutische medicamenteuze neurodepressie – brengt met zich mee dat de gangbare methode van hersendooddiagnostiek, bestaande uit onderzoek van de werking van het zenuwstelsel, onvoldoende zekerheid geeft.[22,25] Er is dan een andere benadering nodig. Onderzoek van de hersendoorbloeding kan daarin voorzien.[25-31] Het gaat dan om het aantonen van bestendige cerebrale circulatiestilstand: een situatie waarin de primaire arbeidsvoorwaarden voor de hersenen zodanig zijn gewijzigd dat dit orgaan niet meer kan functioneren. Bestendige cerebrale circulatiestilstand kan dan worden gelijkgesteld aan hersendood. Dit is het geval wanneer de hersendoorbloeding voldoende lang afwezig is – dertig minuten is een ruime en veilige maatstaf – en er geen sprake is van hypothermie, ofwel een lichaamstemperatuur lager dan 32^{o}C. Dit laatste is van belang omdat bij (diepe) hypothermie de afwezigheid van hersencirculatie niet altijd hoeft te betekenen dat de hersenfunctie irreversibel verloren is gegaan.*

* Hiervan kan sprake zijn bij sterk onderkoelde (ongevals)patiënten of bij bepaalde typen operaties. Zo worden soms operaties aan bijvoorbeeld hart of aorta, waarbij tijdens de ingreep gedurende een half uur of langer de hersendoorbloeding stilstaat, onder diepe hypothermie uitgevoerd: men koelt de patiënt totdat bij een lichaamstemperatuur van 14 tot 16^{o}C een iso-elektrisch EEG is ontstaan.

Hoofdstuk **3**

Aanvullende diagnostiek: nieuwe technieken

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie nieuwe(re) technieken voor aanvullend diagnostisch onderzoek en de mogelijke plaats daarvan in een bijgesteld hersendoodprotocol. De revue passeren radiologische beeldvormende technieken, ultrageluidsonderzoek en scintigrafie.

Naast de uitvoeringsaspecten en de beschikbaarheid in ziekenhuizen, krijgt de validiteit van verschillende onderzoeksmethoden aandacht. Het gaat hierbij met name om het onderscheidingsvermogen van een testmethode. Deze wordt bepaald door de mate waarin een test de aanwezigheid dan wel afwezigheid van de gezochte afwijking (in dit geval: hersendood) juist aangeeft: respectievelijk sensitiviteit en specificiteit geheten. Idealiter bedragen beide honderd procent. Is de specificiteit van een test lager, dan bestaat de kans dat de test ten onrechte de aanwezigheid van de gezochte afwijking aangeeft (fout-positieve uitslag). Wanneer de sensitiviteit minder dan honderd procent bedraagt, kan de test ten onrechte de afwezigheid van de gezochte afwijking aanwijzen (fout-negatieve uitslag). Voor het aantonen van hersendood is het van belang dat de specificiteit van een test zo hoog mogelijk is: liefst honderd procent. Voor de sensitiviteit telt dat minder zwaar: in het kader van eventuele orgaanuitneming is het uit het oogpunt van zorgvuldigheid jegens de al dan niet gestorven persoon veiliger, dat er een zekere kans bestaat dat de betrokkene niet-hersendood wordt verklaard – terwijl deze het in werkelijkheid wel is – dan omgekeerd. Voor de hersendooddiagnostiek prevaleert de specificiteit daarom boven de sensitiviteit. Een matige

sensitiviteit kan er echter toe leiden dat in een aantal gevallen levensfunctie-ondersteunende maatregelen worden voortgezet terwijl deze in feite niet meer nodig zijn.[2]

3.1 Radiologische beeldvormende technieken

3.1.1 Cerebrale angiografie

In het huidige hersendoodprotocol staat vermeld dat cerebrale angiografie bij voorkeur dient te worden uitgevoerd in de vorm van digitale subtractie angiografie (DSA). Met deze techniek wordt vastgesteld of er al dan niet hersendoorbloeding bestaat. Met de ruimere toepassing van de 'cross-sectionele' technieken, CT en MRI, is het gebruik van DSA de laatste tien jaar sterk afgenomen.

De voordelen van DSA voor de hersendooddiagnostiek zijn dat de interpretatie van het onderzoek eenduidig is en dat de waarde van DSA bij het vaststellen van hersendood in de literatuur wordt onderschreven.[2,32-34]

De nadelen zijn dat het onderzoek invasief is (contrasttoediening via intra-arteriële catheterisatie) en gepaard gaat met een overigens geringe morbiditeit (zoals de kans op trombo-embolische complicaties) en mortaliteit. Er is bovendien toepassing nodig van een jodiumhoudend contrastmiddel. Deze middelen kunnen nierschade veroorzaken (nefrotoxiciteit). Een nadeel is voorts dat de (beademde) patiënt in de terminale fase van een verpleegafdeling naar een onderzoekskamer moet worden vervoerd. Het is belastend voor patiënt en familie en ook logistiek lastig. DSA betekent een langdurig onderzoek. Het neemt gauw drie kwartier tot een uur in beslag. Een nadeel is ten slotte dat de DSA-expertise met selectieve carotis-injecties momenteel nog slechts in een beperkt aantal ziekenhuizen in ons land voorhanden is.

3.1.2 MRI, MR-angiografie (MRA)

Met MRI kunnen verschillende verschijnselen die met het stervensproces van de hersenen gepaard gaan, worden waargenomen: afname van intracraniële *flow* (met MR-angiografie: MRA-technieken), zwelling en inklemming van de hersenen (met conventionele MRI-technieken) en ook het cytotoxisch oedeem dat optreedt bij ischemie van het hersenparenchym (met diffusie gewogen MRI-technieken).

MRI toegepast als MR-angiografie (MRA) levert zowel anatomische als functionele informatie. Het Gezondheidsraadadvies van 1996 was indertijd nog tamelijk optimistisch over de toekomstige toepasbaarheid van MRA voor de her-

sendooddiagnostiek. De huidige literatuur geeft in dat opzicht echter weinig steun.

De voordelen van MRA zijn dat MRI-apparaten in vrijwel alle ziekenhuizen beschikbaar zijn en dat ze bij diagnostisch gebruik zowel anatomische als functionele informatie verschaffen. De techniek heeft geen schadelijke biologische effecten: er is geen nefrotoxisch contrastmiddel nodig en er wordt geen ioniserende straling toegepast.

Een nadeel is dat MRA niet honderd procent specifiek is. Zo kan trage intracraniële *flow* met MRA-technieken gemakkelijk over het hoofd worden gezien. De waarde van MRA bij het vaststellen van hersendood is in de literatuur bovendien niet goed onderbouwd. Ook is een nadeel dat weinig ziekenhuizen in ons land over MRI(MRA)-compatibele beademingsapparatuur beschikken. Omdat hersendoodonderzoek bij beademde patiënten gebeurt, kan MRA in veel gevallen niet worden toegepast. Ook bij MRA is voorts een nadeel dat de (beademde) patiënt van een verpleegafdeling naar een onderzoekskamer moet worden vervoerd. Het onderzoek kan, evenals DSA, drie kwartier tot een uur in beslag nemen. Betrouwbare toepassing van MRA vereist ten slotte specifieke ervaring.

3.1.3 Computertomografie

Computertomografie (CT) kan een rol spelen bij het vaststellen van hersendood in de vorm van CT-angiografie (CTA). CTA is een waardevolle angiografische techniek geworden dankzij de ontwikkeling van *single-detector row* en, recenter, *multi-detector row* systemen (spirale CT-techniek). In het kader van de hersendooddiagnostiek kan met CTA vastgesteld worden of er nog intracraniële *flow* aanwezig is.[35,36]

Voor de hersendooddiagnostiek heeft CTA het voordeel dat de techniek wijd verspreid is in Nederland. De techniek verschaft optimale beeldkwaliteit dankzij driedimensionale beeldvorming op basis van digitale beeldreconstructie. De benodigde apparatuur* is in vrijwel alle ziekenhuizen voorhanden. De interpretatie van het onderzoek is eenduidig en het onderzoek neemt weinig tijd in beslag. Het duurt hooguit enkele minuten. Echter, ook hierbij geldt dat de (beademde) patiënt van een verpleegafdeling naar een onderzoekskamer moet worden vervoerd. De methode is weliswaar invasief, maar minder belastend dan DSA. Bij CTA wordt het (jodiumhoudende) contrastmiddel in een ader (intraveneuze

* Momenteel hebben bijna alle centra in ons land een *multislice* CT-scanner (*multi-detector row* systeem), maar sommige ziekenhuizen nog een *singleslice* scanner (*single-detector row* systeem). Verwacht wordt dat binnen één tot twee jaar alle centra een multislice apparaat hebben.

injectie) en niet in een slagader toegediend. De kans op nierschade is daardoor kleiner dan bij DSA. In tegenstelling tot DSA bestaat bij CTA bovendien geen kans op trombo-embolische complicaties.

Met CTA als methode voor onderzoek van de hersencirculatie bestaat (internationaal) al veel ervaring. Zo zijn uitgebreide studies gedaan naar de detectie van aneurysmata van de cirkel van Willis. Op dit terrein is CTA ook, in recente *systematic reviews*, vergeleken met DSA, MRA en TCD.[37,38] Hoewel DSA nog als standaardmethode wordt beschouwd voor het detecteren van cerebrale aneurysmata, melden vele auteurs volgens één van deze *reviews* (een meta-analyse van 21 studies met in totaal 1251 patiënten) dat CTA voor deze toepassing even goed is, of zelfs beter, in vergelijking met DSA en bovendien minder risico's en minder ongerief betekent voor de patiënt.[37] Opsporing en onderzoek van aneursymata zijn niet eenvoudig vanwege de complexe *flow* die daarin aanwezig is. Het gaat daarbij om het vaststellen van subtiele afwijkingen in het bloedstroompatroon in heel kleine vaten.

Bij toepassing van CTA voor de hersendooddiagnostiek speelt dit probleem niet. Men hoeft dan alleen aan te tonen of er wel of geen hersendoorbloeding is in de grote hersenvaten. Dit maakt deze methode bijzonder geschikt als beeldvormende techniek voor het vaststellen van de hersendood. De waarde van CTA voor dat doel is tot nu toe in de literatuur echter in beperkte mate onderbouwd.[39] De vooralsnog enige methodologisch goed uitgevoerde studie is gepubliceerd in 1998.[35] In deze studie is een (twee fase) spirale CTA-techniek prospectief onderzocht bij 11 gezonde personen en 14 patiënten bij wie de diagnose 'hersendood' reeds was bevestigd met een EEG (7 patiënten), conventionele cerebrale angiografie (5 patiënten), of met beide methoden (2 patiënten). Met de CTA-techniek vonden de onderzoekers afwezigheid van hersendoorbloeding in de arteria basilaris, de arteriae cerebri posteriores, de arteriae pericallosae, de terminale hersenschors-arteriën en daarnaast in de veneuze circulatie van de hersenen. Bij enkele patiënten werd in het M1-segment van de arteria cerebri media en het A1-segment van de arteria cerebri anterior nog wel een zwakke contrast-aankleuring gevonden. Volgens berekening van de auteurs bedroeg de specificiteit van de methode 100 procent.

Dit onderzoek en de genoemde ruime ervaring met CTA bij de (veel lastigere) diagnostiek van cerebrale aneurysma's – en dit alles in combinatie met de technische eigenschappen van de methode – rechtvaardigt volgens de commissie de toepassing van CTA, als aanvullend onderzoek, voor het aantonen van hersendood op basis van afwezigheid van hersencirculatie.

3.1.4 Evaluatie van de radiologische beeldvormende technieken

Vergelijking van de genoemde beeldvormende technieken naar relevante aspecten geeft het volgende beeld:

1	Beschikbaarheid techniek	: CTA	>	MRA	>	DSA
2	Logistiek gemak	: CTA	>	MRA	>	DSA
3	Patiëntengerief	: CTA	>	MRA	>	DSA
4	Afwezigheid nefrotoxiciteit	: MRA	>	CTA	>	DSA
5	Eenduidigheid interpretatie	: CTA	=	DSA	>	MRA
6	*Evidence based*	: DSA	>	CTA	>	MRA

Op grond van vergelijking van de verschillende radiologische methoden meent de commissie dat CT in de vorm van CT-angiografie (CTA) momenteel de meest geschikte beeldvormende (aanvullende) techniek is om afwezigheid van hersendoorbloeding, en daarmee hersendood, vast te stellen. Het is een veilige, in de ziekenhuispraktijk goed bruikbare, betrouwbare en weinig belastende testmethode voor het aantonen van cerebrale circulatiestilstand.

De commissie meent dat CTA (overigens bij voorkeur in combinatie met TCD, zie 3.2, 4.1 en 4.2) voortaan in de plaats moet komen van de in het huidige protocol genoemde methoden voor angiografie (conventionele methode en DSA). De ervaring met deze technieken loopt terug. CTA heeft niet alleen praktische voordelen – eenduidige interpretatie, korte onderzoeksduur, beschikbare expertise – maar is ook veiliger voor de patiënt.

3.2 Doppler-ultrageluidsonderzoek

Bij transcranieel Dopplerondersoek (TCD) kan, aan het ziekenhuisbed (*bed side*), op niet-invasieve wijze het verdwijnen dan wel de volledige afwezigheid van de hersendoorbloeding worden aangetoond. De methode berust op het feit dat – bij het proces dat uiteindelijk tot hersendood leidt – in de schedel (een ‘gesloten doos’) als gevolg van hersenoedeem een verhoogde druk ontstaat, waardoor de weerstand in de hersenvaten toeneemt en ten slotte cerebrale circulatiestilstand optreedt. Dit laatste uit zich in karakteristieke Dopplersignalen die duiden op een zogeheten hoge-weerstandsprofiel. Daarbij zijn twee patronen van signalen mogelijk: a) *reverberating pattern*; b) systolische piekjes (*systolic spikes*). De schedel moet niet vervormbaar zijn. De methode is daarom vaak niet bruikbaar bij een flexibele schedel of open schedelnaden (zuigelingen), schedel-

fracturen, maar ook na schedeltrepanatie of toepassing van ventrikeldrains. Deze situaties verlagen de sensitiviteit, maar beïnvloeden overigens niet de specificiteit van de testmethode.

3.2.1 *De validiteit van TCD*

Met medewerking van enkele leden van de commissie is een (nog niet gepubliceerd) systematisch literatuuronderzoek (een zogeheten *systematic review*) verricht om de validiteit na te gaan van TCD als bevestigende test voor hersendood. De zes *reviewers* hebben daartoe in PubMed gezocht naar relevante (Engelstalige) klinische en neurofysiologische artikelen over de periode 1980 - 2004 met behulp van de zoektermen '*transcranial*', '*transforaminal*', '*transorbital*', '*transtemporal*', '*Doppler*' of '*ultrasonography*' in combinatie met de termen '*brain death*' of '*cerebral circulatory arrest*' (CCA). Daarnaast werden de literatuurlijsten van de gevonden artikelen gescreend op nog eventueel gemiste studies. Brieven, *editorials*, *case studies*, commentaren en overzichtsrapportages werden niet in de *systematic review* opgenomen.

Voor insluiting in de *systematic review* golden de volgende criteria: 1) opgave van een voor CCA karakteristiek *flow*-patroon: *reverberating flow* of *systolic spikes* in zowel de voorste als achterste hersencirculatie; 2) vermelding van een gespecificeerde referentietest (klinische diagnose al dan niet gecombineerd met EEG, angiografie of radionuclide-*scan*); 3) hersendood gedefinieerd als coma met volledig verlies van hersenstamreflexen en het bestaan van apneu; 4) prospectief onderzoek; 5) beschikbaarheid van klinische patiëntengegevens. Studies waarin alleen de extracraniële vaten waren onderzocht of waarin alleen neonaten of kinderen jonger dan een jaar waren betrokken, werden uitgesloten. De kwaliteit van elk artikel werd, onafhankelijk, door twee onderzoekers bepaald. Op basis van een checklist voor diagnostische tests van het Dutch Cochrane Centre* maakten de *reviewers* onderscheid tussen publicaties met een hoge of een lage kwaliteit. Voor het beoordelen van de validiteit van TCD bekeken de *reviewers* in de geselecteerde publicaties het onderscheidingsvermogen van de testmethode: de sensitiviteit en de specificiteit. Zij hanteerden daarbij de volgende maatstaven. Wanneer de referentietest hersendood aanwees en het TCD-onderzoek een voor CCA karakteristiek *flow*-patroon liet zien, werd dit als een terecht-positieve uitslag geclassificeerd. Wanneer de referentietest niet op hersendood wees en het TCD-onderzoek geen voor CCA karakteristiek *flow*-patroon liet zien, werd dit als een terecht-negatieve uitslag geclassificeerd. Een

* Zie: http://www.cochrane.nl/index.html. Cochrane Library 2005.

TCD-resultaat werd als fout-negatief aangeduid wanneer geen intracranieel Dopplersignaal kon worden geregistreerd, terwijl de patiënt volgens de referentietest wel hersendood was. Dit TCD-resultaat werd als terecht-negatief aangeduid wanneer de patiënt niet hersendood was volgens de referentietest. Ten slotte werd een resultaat als fout-positief aangemerkt, wanneer de referentietest geen hersendood aanwees, maar het TCD-onderzoek wel een voor CCA karakteristiek *flow*-patroon liet zien.*

Het literatuuronderzoek leverde aanvankelijk 223 artikelen op. In 43 publicaties is de validiteit van TCD-onderzoek bij hersendood onderzocht. Ten slotte voldeden slechts tien publicaties aan de inclusiecriteria.[27,29,30,40-46] Twee daarvan betreffen studies van hoge kwaliteit: de betrokken onderzoekers waren geblindeerd voor de resultaten van het klinisch onderzoek.[30,46] De acht overige artikelen betreffen studies van lagere kwaliteit.[27,29,40-45] Hier waren de onderzoekers niet geblindeerd voor de resultaten van klinisch onderzoek, EEG of angiografie. Een meta-analyse van de gegevens van de twee publicaties van hoge kwaliteit leverde een sensitiviteit op van 95 procent (met een 95 procent betrouwbaarheidsinterval, BI: 92-97 procent) en een specificiteit van 99 procent (95 procent BI: 97-100 procent). Na toevoeging van de gegevens van de publicaties van lagere kwaliteit veranderde de sensitiviteit naar 89 procent (95 procent BI: 86-91 procent) en bleef de specificiteit 99 procent, echter met een nauwer betrouwbaarheidsinterval (95 procent BI: 99-100 procent). De beperkte meta-analyse (twee publicaties) omvat de gegevens van 270 en de uitvoerige (tien publicaties) de gegevens van 684 patiënten.

De *reviewers* vonden in de literatuur twaalf artikelen waarin fout-positieve TCD-bevindingen worden gemeld.

In twee artikelen, zo stelden zij vast, komt de omschrijving van een fout-positieve uitslag overeen met de boven gegeven definitie. In één studie gaat het om een patiënt die nog zwakke adembewegingen vertoonde, terwijl reeds met TCD hersencirculatiestilstand (CCA) was aangetoond in de arteria cerebri media en de arteria basilaris.[30] Binnen enkele uren ontwikkelde deze patiënt volledige hersendood. De andere publicatie beschrijft hoe bij een klinisch hersendode patiënt CCA was aangetoond met TCD in de cirkel van Willis en de arteria basilaris (de circulatiestilstand in de hersenen werd bevestigd met angiografie) en het EEG pas enkele uren later iso-elektrisch werd.[45] Echter in dit onderzoek was het

* Wanneer TCD een voor CCA karakteristiek flow-patroon liet zien, maar het TCD-onderzoek incompleet was – dat wil zeggen: alleen de voorste hersencirculatie (arteria cerebri media) of alleen de achterste hersencirculatie (arteria basilaris) werd met TCD bekeken – dan werd het resultaat niet als fout-positief aangemerkt. Bovendien moest een voor CCA karakteristiek flow-patroon bestendig zijn, gedurende dertig minuten of meer (steady state).

waargenomen TCD-patroon gemeten naar huidige maatstaven, niet specifiek voor CCA.

In tien publicaties wijkt de omschrijving van een fout-positieve uitslag af van de boven gegeven definitie.[27,42,43,47-53] Zo is in negen studies TCD-beoordeling van de achterste hersencirculatie achterwege gelaten.[42,43,47-53] In drie studies, uitgevoerd bij patiënten met een (subarachnoidale) hersenbloeding, was de met TCD aangetoonde CCA niet bestendig (geen *steady state*).[47,48,53] Ten slotte is er één publicatie waarin melding wordt gemaakt van een patiënt met blijvende spontane ademhaling gedurende enkele minuten, nadat CCA met TCD was aangetoond. Deze studie bevat geen informatie over welke hersenvaten werden onderzocht en onder welke omstandigheden het TCD-onderzoek plaatsvond.[27]

3.2.2 Huidige uitvoeringspraktijk van ultrageluidsonderzoek

Men maakt onderscheid tussen onderzoek van de intracraniële vaten (arteria cerebri media, arteria basilaris) en van de extracraniële vaten (arteria carotis communis, arteria carotis externa, interna, arteriae vertebrales).

Onderzoek van de intracraniële vaten

Dit kan worden uitgevoerd met Dopplerondersoek zonder beeldvorming (transcranieel Dopplerondersoek, TCD). De TCD-apparatuur is in vele ziekenhuizen beschikbaar. Bij circa tien procent van de patiënten is het onderzoek niet uitvoerbaar (*failure rate*), omdat er – vanwege een veranderde structuur van het schedelbot – geen temporaal 'schedelvenster' (insonatie-venster) aanwezig is. Een voordeel is het directe karakter van het onderzoek: de intracraniële circulatie wordt direct onderzocht. De sensitiviteit neemt toe als tevens beeldvorming geschiedt (TCduplexonderzoek). TCduplex-apparatuur is slechts in een beperkt aantal centra in ons land beschikbaar. Vaak combineert men TCD met extracranieel Dopplerondersoek (zoals in Oostenrijk en Duitsland), maar dat levert voor de hersendooddiagnostiek geen extra informatie op. De kwaliteit van het onderzoek is erg afhankelijk van ervaring en deskundigheid van laboranten en artsen.

Onderzoek van de extracraniële vaten

Ook dit kan worden uitgevoerd met Dopplerondersoek zonder beeldvorming. Er is een verwaarloosbare *failure rate*. De sensitiviteit neemt toe als tevens beeldvorming geschiedt (TCduplexonderzoek). De specificiteit verandert dan niet. Een nadeel is het indirecte karakter van de methode: de intracraniële circulatie

wordt niet direct onderzocht. Het spreekt echter voor zich dat bij circulatiestilstand in de extracraniële vaten er geen bloed kan stromen in de intracraniële vaten. In Oostenrijk en Duitsland geschiedt het onderzoek alleen in combinatie met transcranieel Dopplerondersoek (TCD) van de intracraniële vaten. Ervaring en deskundigheid van laboranten en artsen zijn vereist.

3.2.3 Evaluatie van het Doppler-ultrageluidsonderzoek

Voor de hersendooddiagnostiek kan men volstaan met het intracraniële onderzoek (transcraniële methode) in de vorm van TCD (dus zonder beeldvorming). TCD is een veilige, goed bruikbare, gevalideerde, niet belastende 'bedside' testmethode om cerebrale circulatiestilstand aan te tonen. De benodigde apparatuur is in vele ziekenhuizen beschikbaar. Het is niet nodig om, met TCduplex-apparatuur, tevens beeldvorming uit te voeren: de sensitiviteit kan enigszins toenemen, maar de specificiteit wordt niet beïnvloed. TCduplex-apparatuur is slechts in een beperkt aantal centra beschikbaar. Mocht een ziekenhuis over deze apparatuur en de benodigde expertise beschikken, en daar de voorkeur aan geven, dan is deze methode volgens de commissie evenzeer geschikt voor het doel. De specificiteit kan bij beide methoden, mits goed uitgevoerd, vrijwel 100 procent zijn.

3.3 Scintigrafie

Bij dit type onderzoek wordt via een intraveneuze injectie een radioactief gemerkt farmacon (radiofarmacon) in de bloedbaan gebracht, waarna men met een gammacamera* het gedrag van het radiofarmacon in en rond de schedel zichtbaar kan maken.[22,39,54-72] Als radioactieve merkstof gebruikt men voor dit doel voornamelijk ^{99m}technetium (^{99m}Tc) dat een halfwaardetijd heeft van ongeveer 6 uur. Het meest gebruikte farmacon voor hersendoodscintigrafie is HMPAO (hexamethyl-propyleen-amine-oxime). Andere stoffen zoals DTPA (diethyleen-triamine-penta-azijnzuur) of ECD (ethyl-cysteïnaat-dimeer) worden steeds minder toegepast. Met ^{99m}Tc-HMPAO kan men zowel de doorbloeding als de stofwisseling (metabolisme) in het hersenweefsel nagaan. Met ^{99m}Tc-DPTA of ^{99m}Tc-ECD kan men echter alleen de cerebrale doorbloeding bestuderen. ^{99m}Tc-HMPAO is daarom een specifiekere tracer.

* Veelal betreft dit een gammacamera met twee koppen. Bij een geavanceerder type camera roteren de gammakoppen rondom de patient, waardoor tomografie mogelijk is (single-photon-emissie-computertomografie: SPECT). In de buitenlandse literatuur over hersendoodscintigrafie wordt gesproken over gebruikmaking van mobiele gammacamera's. Deze zijn in Nederlandse ziekenhuizen praktisch niet voorhanden.

3.3.1 *Validiteit van scintigrafie*

Een literatuursearch in PubMed over de afgelopen 35 jaar (met de zoektermen '*brain death*' en '*scintigraphy*') levert twee methodologisch bruikbare en informatieve artikelen op. De ene studie betreft een retrospectief onderzoek bij 56 patiënten bij wie de klinische diagnose hersendood niet mogelijk was.[66] De andere betreft een prospectief onderzoek bij 38 hersendode en 12 diep-comateuze patienten.[61] In beide studies werd een specificiteit en een positief voorspellende waarde (*positive predictive value*, PPV) van 100 procent gevonden. De validiteit van deze resultaten is echter beperkt. Zo heeft een retrospectief onderzoek minder bewijskracht dan een prospectief onderzoek. De uitkomst van de tweede, weliswaar prospectieve, studie is problematisch omdat in het onderzoek een onafhankelijke gouden standaard ontbrak. In beide studies gaat het ten slotte om kleine aantallen patiënten.

3.3.2 *Scintigrafie in de praktijk*

De literatuur bevat ook recent gepubliceerde richtlijnen. Volgens de richtlijnen van de American College of Radiology[55] en de Society of Nuclear Medicine[59] is hersendoodscintigrafie alleen toepasbaar als aanvullende diagnostische test en kan de methode niet als een zelfstandige test gebruikt worden om hersendood vast te stellen.

Op het radiofarmaceutische vlak vergt hersendoodscintigafie veel technische voorbereiding en organisatie. De interpretatie vraagt specifieke deskundigheid en ervaring. Hoewel de nucleair-geneeskundige afdelingen in Nederland het onderzoek technisch kunnen uitvoeren, ontbreken ook in de academische ziekenhuizen veelal de benodigde ervaring en infrastructuur.

3.3.3 *Evaluatie van scintigrafie*

Scintigrafie is volgens de commissie een veilige, in beginsel technisch uitvoerbare, weinig belastende testmethode. Voor de hersendooddiagnostiek is de methode echter beperkt gevalideerd en complex, en de ervaring in Nederland is gering.

Hoofdstuk **4**

Bijstelling hersendoodprotocol

Het vorige hoofdstuk liet zien dat er nieuwe, veilige en betrouwbare methoden voor onderzoek van de hersencirculatie beschikbaar zijn gekomen: transcranieel Doppleronderzoek (TCD) en CT-angiografie (CTA). Toepassing van deze technieken biedt meer ruimte om in bepaalde situaties de hersendood ten behoeve van orgaandonatie vast te stellen. De commissie stelt het huidige hersendoodprotocol daarom op twee punten bij. Het eerste punt betreft de vervanging in het protocol van de oudere methoden voor cerebrale angiografie door de nieuwe testmethoden TCD en CTA, toe te passen in bijzondere omstandigheden zoals therapeutische medicamenteuze neurodepressie. Het tweede punt betreft de uitvoering van de hersendooddiagnostiek bij kinderen.

4.1 Vaststellen hersendood in bijzondere omstandigheden

De commissie besprak eerder (zie 2.4) onder welke voorwaarden de afwezigheid van hersendoorbloeding kan worden gelijkgesteld aan hersendood. TCD is, zo meent zij, uitgekristalliseerd tot een geschikte, aanvullende (*bed side*) test voor het aantonen van cerebrale circulatiestilstand in bijzondere omstandigheden zoals therapeutische medicamenteuze neurodepressie (barbituraatcoma en dergelijke) of als bepaalde testen (zoals EEG of apneutest) niet goed uitvoerbaar zijn. Om definitieve zekerheid over bestendige cerebrale circulatiestilstand (en daarmee hersendood) te verkrijgen dient in bedoelde omstandigheden na TCD, cere-

brale angiografie in de vorm van CTA, te worden uitgevoerd. De in het huidige protocol genoemde oudere methoden voor cerebrale angiografie (conventionele methode en DSA) dienen te worden vervangen: TCD en CTA hebben niet alleen praktische voordelen maar zijn ook veiliger voor de patiënt.

In de werkwijze die de commissie voor ogen heeft, dient TCD dus steeds een vòòronderzoek (voorscreening) te zijn en vooraf te gaan aan CTA. De twee onderzoeken samen geven maximale validiteit en waarborgen zorgvuldige hersendooddiagnostiek. Wijst TCD op aanwezige hersendoorbloeding, dan is het verrichten van CTA – waarbij de patiënt van de afdeling naar de onderzoekskamer moet worden vervoerd – (nog) niet geboden. Zo nodig herhaalt men de test later om na te gaan of er inmiddels wel aanwijzingen zijn voor cerebrale circulatiestilstand. Wijst de test op afwezige hersendoorbloeding, dan kan CTA deze toestand, en daarmee de diagnose 'hersendood', definitief bevestigen.

4.2 Hersendooddiagnostiek bij kinderen

De commissie meent dat, door de beschikbaarheid van de nieuwe testen, twee diagnostische routes mogelijk zijn: één waarbij, zoals nu, na een bepaalde observatietijd herhaling van klinisch-neurologisch en aanvullend onderzoek plaatsvindt, en een andere waarbij in plaats van herhaling van testen wordt gekozen voor uitgebreider aanvullend onderzoek met TCD en CTA. Via deze uitbreiding van testen is dan een zorgvuldige hersendoodbepaling gewaarborgd.

Bij de eerste diagnostische route wordt zorgvuldigheid zeker gesteld door het hanteren van een leeftijdsafhankelijke observatieperiode. Deze perioden kunnen naar de mening van de commissie, korter worden gekozen dan is aangegeven in het huidige protocol (voor kinderen jonger dan vier jaar). De literatuur laat zien dat in feite alleen voor kinderen jonger dan één jaar, en met name voor kinderen jonger dan twee maanden, extra zorgvuldigheid geboden is en relatief lange observatietijden gewenst zijn.[56,73] Daarvoor bestaan vooral twee redenen. Zoals aangegeven in het Gezondheidsraadadvies van 1996, neemt men over het algemeen aan dat de hersenen van jonge kinderen zuurstofgebrek langer kunnen verdragen dan die van volwassenen. Daarnaast bemoeilijken de aanwezigheid van open fontanellen, maar ook de relatieve onrijpheid van het zenuwstelsel en de minder gedifferentieerde klinische reacties, het aantonen van hersendood bij het jonge kind.[2] In de richtlijnen die de Amerikaanse Task Force for the Determination of Brain Death in Children in 1987 heeft uitgebracht, wordt na het eerste levensjaar geen belangrijk onderscheid meer gemaakt tussen kinderen en volwassenen.[74,75] Sinds de opstelling van deze richtlijnen zijn er geen publicaties

verschenen die voor kinderen na het eerste levensjaar nog een aparte procedure rechtvaardigen.

Ten slotte meent de commissie dat in plaats van de Children's Coma Scale (CCS) voortaan de inmiddels ruim toegepaste Pediatric Glasgow Coma Scale (PGCS) dient te worden gebruikt die geldt voor kinderen tot de leeftijd van zes jaar.

Bijlage C bevat het bijgestelde hersendoodprotocol.

Literatuur

1 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Orgaandonatie in de Nederlandse ziekenhuizen. Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2000.

2 Gezondheidsraad: Commissie Hersendoodcriteria. Hersendoodcriteria. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1996: 1996/19.

3 Bernat JL. The concept and practice of brain death. Prog Brain Res 2005; 150: 369-379.

4 Choing W. Brain death without definitions. The Hastings Center Report 2005; 35(6): 20-30.

5 Diringer MN, Wijdicks EF. Brain death in historical perspective. In: Wijdicks EF, editor. Brain death. Philadelphia: Lipincott Wiliams & Wilkins; 2001: 5-27.

6 Haupt WF, Rudolf J. European brain death codes: a comparison of national guidelines. J Neurol 1999; 246(6): 432-437.

7 Staatsblad. Besluit van 30 juni 1997, houdende vaststelling van het Hersendoodprotocol. [306], 1-11. 1997.

8 Staatsblad. Besluit van 26 januari 1998, houdende inwerkingtreding van de Wet op de orgaandonatie. [42], 1-3. 1998.

9 Velden ten G, Huffelen van A. Hersendoodcriteria; richtlijnen van de Gezondheidsraad. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141(2): 77-79.

10 Allison TA, Domonoske BD, Nates JL. Evaluating the therapeutic response of barbiturate coma in head injury. The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Med 2000; 4(1).

11 Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B e.a. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 13. The use of barbiturates in the control of intracranial hypertension in severe pediatric traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med 2003; 4(3 Suppl): S49-S52.

12 Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B e.a. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 9. Use of sedation and neuromuscular blockade in the treatment of severe pediatric traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med 2003; 4(3 Suppl): S34-S37.

13 Cairns CJ, Thomas B, Fletcher S, Parr MJ, Finfer SR. Life-threatening hyperkalaemia following therapeutic barbiturate coma. Intensive Care Med 2002; 28(9): 1357-1360.

14 Censullo JL, Sebastian S. Pentobarbital sodium coma for refractory intracranial hypertension. J Neurosci Nurs 2003; 35(5): 252-262.

15 Cordato DJ, Herkes GK, Mather LE, Gross AS, Finfer S, Morgan MK. Prolonged thiopentone infusion for neurosurgical emergencies: usefulness of therapeutic drug monitoring. Anaesth Intensive Care 2001; 29(4): 339-348.

16 Dereeper E, Berre J, Vandesteene A, Lefranc F, Vincent JL. Barbiturate coma for intracranial hypertension: clinical observations. J Crit Care 2002; 17(1): 58-62.

17 Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E. Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. J Neurosurg Anesthesiol 2003; 15(3): 240-248.

18 Liebert M. Use of Barbiturates in the control of intracranial hypertension. J Neurotrauma 2000; 17(6/7): 527-530.

19 Mortier E, Struys M, Herregods L. Therapeutic coma or neuroprotection by anaesthetics. Acta Neurol Belg 2000; 100(4): 225-228.

20 Polderman KH, Tjong Tjin JR, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. Intensive Care Med 2002; 28(11): 1563-1573.

21 Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

22 Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. N Engl J Med 2001; 344(16): 1215-1221.

23 Bührer M, Maitre PO, Hung OR, e.a. Thiopental pharmacodynamics. I. Defining the pseudo-steady-state serum concentraion-EEG effect relationship. Anesthesiology 1992; 77: 226-236.

24 Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, Stanski DR. Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. Anesthesiology 1992; 77(2): 237-244.

25 Kaufman HH, Geisler FH, Kopitnik T, Higgins W, Stewart D. Detection of brain death in barbiturate coma: the dilemma of an intracranial pulse. Neurosurgery 1989; 25(2): 275-277.

26 Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U e.a. Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. J Neuroimaging 2000; 10(2): 101-115.

27 Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, Junges C, Hummer M, Vespignani H. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients. J Neurol Sci 1998; 160(1): 41-46.

28 Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, von Reutern GM, Shiogai T e.a. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral

death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. J Neurol Sci 1998; 159(2): 145-150.

29 Feri M, Ralli L, Felici M, Vanni D, Capria V. Transcranial Doppler and brain death diagnosis. Crit Care Med 1994; 22(7): 1120-1126.

30 Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Spiegelmann R, Segal E. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. Intensive Care Med 1999; 25(8): 822-828.

31 Lopez-Navidad A, Caballero F, Domingo P, Marruecos L, Estorch M, Kulisevsky J e.a. Early diagnosis of brain death in patients treated with central nervous system depressant drugs. Transplantation 2000; 70(1): 131-135.

32 Braum M, Ducrocq X, Huot JC, Audibert G, Anxionnat R, Picard L. Intravenous angiography in brain death: report of 140 patients. Neuroradiology 1997; 39(6): 400-405.

33 Nau R, Prange HW, Klingelhofer J, Kukowski B, Sander D, Tchorsch R e.a. Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients. Intensive Care Med 1992; 18(2): 82-88.

34 Vatne K, Nakstad P, Lundar T. Digital subtraction angiography (DSA) in the evaluation of brain death. A comparison of conventional cerebral angiography with intravenous and intraarterial DSA. Neuroradiology 1985; 27(2): 155-157.

35 Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soulillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(4): 641-647.

36 Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR, Siddiqui AM. Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. Neurology 2004; 62(4): 652-653.

37 Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. Neurosurgery 2003; 52(3): 624-631.

38 White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. Radiology 2000; 217(2): 361-370.

39 Wijdicks EF. Clinical diagnosis and confirmatory testing of brain death in adults. In: Wijdicks EF, editor. Brain death. Philadelphia: Lipincott Wiliams & Wilkins; 2001: 61-90.

40 Dominguez-Roldan JM, Murillo-Cabezas F, Munoz-Sanchez A, Santamaria-Mifsut JL, Villen-Nieto J. Changes in the Doppler waveform of intracranial arteries in patients with brain-death status. Transplant Proc 1995; 27(4): 2391-2392.

41 Lampl Y, Gilad R, Eschel Y, Boaz M, Rapoport A, Sadeh M. Diagnosing brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach. Arch Neurol 2002; 59(1): 58-60.

42 Newell DW, Grady MS, Sirotta P, Winn HR. Evaluation of brain death using transcranial Doppler. Neurosurgery 1989; 24(4): 509-513.

43 Paolin A, Manuali A, Di Paola F, Boccaletto F, Caputo P, Zanata R e.a. Reliability in diagnosis of brain death. Intensive Care Med 1995; 21(8): 657-662.

44 Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, Tatemichi TK, Lennihan L, Duterte DI e.a. The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. Neurology 1990; 40(2): 300-303.

45 Velthoven V van, Calliauw L. Diagnosis of brain death. Transcranial Doppler sonography as an additional method. Acta Neurochir (Wien) 1988; 95(1-2): 57-60.
46 Zurynski Y, Dorsch N, Pearson I, Choong R. Transcranial Doppler ultrasound in brain death: experience in 140 patients. Neurol Res 1991; 13(4): 248-252.
47 Eng CC, Lam AM, Byrd S, Newell DW. The diagnosis and management of a perianesthetic cerebral aneurysmal rupture aided with transcranial Doppler ultrasonography. Anesthesiology 1993; 78(1): 191-194.
48 Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 1988; 22(4): 654-661.
49 Kirkham FJ, Levin SD, Padayachee TS, Kyme MC, Neville BG, Gosling RG. Transcranial pulsed Doppler ultrasound findings in brain stem death. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50(11): 1504-1513.
50 Powers AD, Graeber MC, Smith RR. Transcranial Doppler ultrasonography in the determination of brain death. Neurosurgery 1989; 24(6): 884-889.
51 Qian SY, Fan XM, Yin HH. Transcranial Doppler assessment of brain death in children. Singapore Med J 1998; 39(6): 247-250.
52 Shiogai T, Sato E, Tokitsu M, Hara M, Takeuchi K. Transcranial Doppler monitoring in severe brain damage: relationships between intracranial haemodynamics, brain dysfunction and outcome. Neurol Res 1990; 12(4): 205-213.
53 Steinmetz H, Hassler W. Reversible intracranial circulatory arrest in acute subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51(10): 1355-1356.
54 Guidelines for the diagnosis of brain death. Canadian Neurocritical Care Group. Can J Neurol Sci 1999; 26(1): 64-66.
55 American College of Radiology. ACR Practice guideline for the performance of cerebral scintigraphy for brain death. ACR Practice guideline 2002; 425-427.
56 Ashwal S. Clinical diagnosis and confirmatory testing of brain death in children. In: Wijdicks EF, editor. Brain death. Philadelphia: Lipincott Wiliams & Wilkins; 2001: 91-114.
57 Ashwal S, Smith AJ, Torres F, Loken M, Chou SN. Radionuclide bolus angiography: a technique for verification of brain death in infants and children. J Pediatr 1977; 91(5): 722-727.
58 Donohoe KJ, Frey KA, Gerbaudo VH, Mariani G, Nagel JS, Shulkin B. Procedure guideline for brain death scintigraphy. J Nucl Med 2003; 44(5): 846-851.
59 Donohoe KJ, Gerbaudo VH, Mariani G, e.a. Procedure guideline for brain death scintigraphy.Society of nuclear medicine. Soc Nucl Med 2003; March: 113-117.
60 Duran A, Duran E, Castro J. [Diagnosis of brain death scintigraphy with HMPAO-TC99m]. Neurologia 2003; 18(7): 389.
61 Facco E, Zucchetta P, Munari M, Baratto F, Behr AU, Gregianin M e.a. 99mTc-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. Intensive Care Med 1998; 24(9): 911-917.
62 Flowers WM, Jr., Patel BR. Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: a review of 229 studies in 219 patients. South Med J 1997; 90(11): 1091-1096.

63 Galaske RG, Schober O. [Determination of brain death in children: 99mTc-HM-PAO and 123(I)-amphetamine scintigraphy as a new, noninvasive method]. Wien Klin Wochenschr 1988; 100(16): 555-561.

64 Galaske RG, Schober O, Heyer R. 99mTc-HM-PAO and 123I-amphetamine cerebral scintigraphy: a new, non invasive method in determination of brain death in children. Eur J Nucl Med 1988; 14(9-10): 446-452.

65 Galaske RG, Schober O, Heyer R. Determination of brain death in children with 123I-IMP and Tc-99m HMPAO. Psychiatry Res 1989; 29(3): 343-345.

66 Harding JW, Chatterton BE. Outcomes of patients referred for confirmation of brain death by 99mTc-exametazime scintigraphy. Intensive Care Med 2003; 29(4): 539-543.

67 Keske U. Tc-99m-HMPAO single photon emission computed tomography (SPECT) as an ancillary test in the diagnosis of brain death. Intensive Care Med 1998; 24(9): 895-897.

68 Thömke F, Weilemann LS. Aktueller Stand der Hirntoddiagnostik in Deutschland. Med Klin 2000; 95: 85-89.

69 Weckesser M, Schober O. Brain death revisited: utility confirmed for nuclear medicine. Eur J Nucl Med 1999; 26(11): 1387-1391.

70 Bonetti MG, Ciritella P, Valle G, Perrone E. 99mTc HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. Neuroradiology 1995; 37(5): 365-369.

71 Kurtek RW, Lai KK, Tauxe WN, Eidelman BH, Fung JJ. Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime scintigraphy in the diagnosis of brain death and its implications for the harvesting of organs used for transplantation. Clin Nucl Med 2000; 25(1): 7-10.

72 Laurin NR, Driedger AA, Hurwitz GA, Mattar AG, Powe JE, Chamberlain MJ e.a. Cerebral perfusion imaging with technetium-99m HM-PAO in brain death and severe central nervous system injury. J Nucl Med 1989; 30(10): 1627-1635.

73 Ashwal S, Schneider S. Brain death in the newborn. Pediatrics 1989; 84(3): 429-437.

74 Guidelines for the determination of brain death in children. Task Force for the determination of brain death in children. Neurology 1987; 37(6): 1077-1078.

75 Guidelines for the determination of brain death in children. Task Force for the Determination of Brain Death in Children. Pediatr Neurol 1987; 3(4): 242-243.

A De adviesaanvraag

B De commissie en geraadpleegde deskundigen

C Hersendoodprotocol

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Brief van 25 januari 2002 (kenmerk IBE/E 2251274) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad

Op 28 november 1996 ontving ik van de toenmalige voorzitter van de Gezondheidsraad het advies Hersendoodcriteria.

In zijn aanbiedingsbrief spreekt de voorzitter van de Gezondheidsraad de verwachting uit dat vanwege voortschrijdend wetenschappelijk inzicht na vier à vijf jaar herziening van de in het advies gegeven richtlijnen nodig zal zijn. Ik heb diverse signalen ontvangen die erop wijzen dat de tijd voor herziening inderdaad nu rijp is. Zo heeft de Inspectie voor de gezondheidszorg in haar rapport over een onderzoek naar de werking van de Wet op de orgaandonatie, dat een jaar geleden is uitgebracht, gepleit voor actualisatie van het Hersendoodprotocol. Actualisatie wordt met name wenselijk geacht vanwege de eventuele rol van het transcraniële Dopplerondersoek bij patiënten die met hypnotica/sedativa worden behandeld.

Ik zou het op prijs stellen indien het advies en het geactualiseerde protocol in de loop van 2002 zou kunnen worden uitgebracht.

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

w.g. dr E Borst-Eilers

Bijlage **B**

De commissie en geraadpleegde deskundigen

- prof. dr AC van Huffelen, *voorzitter*
  klinisch neurofysioloog; Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr RGA Ackerstaff
  klinisch neurofysioloog; St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- dr DJ Bakker
  chirurg (n.p.); Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr LHDJ Booij
  anesthesioloog; Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- prof. dr MA van Buchem
  neuroradioloog; Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- prof. dr BMG van Engelen
  neuroloog; Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- prof. dr LME Smit
  kinderneuroloog; Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr AJ van Vught
  kinderarts-intensivist; Universitair Medisch Centrum Utrecht
- mw drs RM den Hartog-van Ter Tholen, *adviseur*
  Ministerie van VWS, Den Haag
- dr GHM ten Velden, arts, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

Secretariële ondersteuning: mw TME Smith-Mets.

Geraadpleegde deskundigen

Voor afzonderlijke vraagstukken hoorde de commissie de volgende externe deskundigen:

- in haar derde vergadering bij de bespreking van de invloed van medicatie op de hersendooddiagnostiek:
  - prof. dr AFAM Schobben, farmacoloog, Universiteit van Utrecht
- in haar vierde vergadering bij de bespreking van de toepassingsmogelijkheden van scintigrafie voor het vaststellen van de hersendood:
  - dr J Pruim, nucleair geneeskundige, Academisch Ziekenhuis Groningen
- in haar zesde vergadering bij de bespreking van de toepassingsmogelijkheden van TCD en CTA:
  - dr A van der Lugt, neuroradioloog, Erasmus MC, Rotterdam
  - mw dr BK Velthuis, neuroradioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - prof. dr WH Mess, klinisch neurofysioloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Bijlage **C**

Hersendoodprotocol*

C.1 Inleiding

C.1.1 Definitie hersendood

Onder hersendood wordt verstaan het volledig en onherstelbaar verlies van de functies van de hersenen, inclusief de hersenstam en het verlengde merg.

C.1.2 Procedurele voorwaarden

Bij het voornemen tot verwijdering van een orgaan bij een beademde potentiële donor dient de hersendood te worden aangetoond door een ter zake kundige arts volgens de hierna beschreven methoden en criteria.

Het aantonen van hersendood berust op een combinatie van verschillende typen onderzoek. Hieronder wordt aangegeven welke onderzoeken, al naar gelang de omstandigheden, noodzakelijk zijn en aan welke artsen de uitvoering ervan is voorbehouden. Deze artsen mogen niet bij de verwijdering of implantatie van het orgaan betrokken zijn.

* Bijgesteld op basis van de uitkomsten en conclusies van voorgaande hoofdstukken.

Verantwoordelijkheid, verslaglegging

De verantwoordelijkheid bij het vaststellen van de hersendood heeft de arts die het klinisch-neurologisch onderzoek uitvoert. Deze draagt er zorg voor dat de in dit protocol beschreven procedures worden gevolgd en dat van de uitgevoerde onderzoeken de relevante gegevens worden vastgelegd in de daarvoor bestemde verklaring (zie hierna: paragraaf C.4).

C.1.3 Prealabele voorwaarden

De diagnose 'hersendood' kan slechts plaatsvinden in geval van een dodelijk hersenletsel waarvan de oorzaak bekend is en dat niet behandelbaar is. Deze diagnose is pas mogelijk nadat aannemelijk is geworden dat er geen andere oorzaken van bewusteloosheid en reactieloosheid zijn, met uitzondering van de in dit protocol aangegeven oorzaken.

C.2 Diagnostiek hersendood

Het definitief aantonen van hersendood berust op drie pijlers, te weten:
- de prealabele voorwaarden
- het klinisch-neurologisch onderzoek
- het aanvullend onderzoek.

De drie hierna genoemde, in de gegeven volgorde te doorlopen diagnostische fasen hebben daarop betrekking.

C.2.1 Fase 1: (hetero-)anamnese en algemeen onderzoek

In deze eerste diagnostische fase moet worden nagegaan of voldaan wordt aan de prealabele voorwaarden.

In de eerste plaats gaat het om kennisneming van de voorgeschiedenis – ook via derden (hetero-anamnese) – en om het verkrijgen van een aantal elementaire diagnostische gegevens ter uitsluiting van andere oorzaken van bewusteloosheid en reactieloosheid. Wanneer de onderzoekende arts (doorgaans de behandelend arts) twijfelt of wanneer er onduidelijkheden bestaan over de anamnestische en diagnostische bevindingen, kan het algemene onderzoek – of delen ervan – na enige tijd worden herhaald en/of een andere (wederom niet bij de transplantatie betrokken) ter zake kundige arts geconsulteerd worden.

Mede aan de hand van het algemene onderzoek dient voorts zekerheid te worden verkregen over de dodelijke aard van het hersenletsel, de oorzaak ervan, alsmede over het ontbreken van behandelingsmogelijkheden. Deze beoordeling dient steeds in handen te zijn van een (kinder)neuroloog of een neurochirurg. Deze dient ten slotte, op grond van de beschikbare anamnestische en algemeen diagnostische gegevens (lichamelijk onderzoek, biochemisch onderzoek) zich ervan te vergewissen dat er geen oorzaken van bewusteloosheid of reactieloosheid in het geding zijn die hersendooddiagnostiek onbetrouwbaar maken. Dit betreft met name de volgende oorzaken:

- hypothermie (centrale lichaamstemperatuur gelijk aan, of lager dan 32°C)
- intoxicatie, te onderscheiden van therapeutische medicamenteuze neurodepressie (zoals barbituraatcoma)
- hypotensie (systolische bloeddruk gelijk aan, of lager dan 80 mm Hg of 10,7 kPa)
- blokkade van de neuromusculaire overgang
- ernstige biochemische of metabole stoornis, voor zo ver deze geen onderdeel is van het falen van hersenstam of verlengde merg.

Hieronder volgt een toelichting.

Hypothermie

Onderkoeling (hypothermie) is meestal het gevolg van ongevallen bij lage temperatuur (winter, verdrinking, koelcellen), maar kan ook onderdeel zijn van falen van het verlengde merg. Meting van de centrale lichaamstemperatuur en de reactie op behandeling geven uitsluitsel. Voor de hersendooddiagnose moet de (centrale) lichaamstemperatuur tot boven de 32°C zijn gebracht.

Intoxicatie

Kennisneming van de voorgeschiedenis, ook via derden (hetero-anamnese), en van de omstandigheden waarin de betrokkene is aangetroffen, kunnen gegevens opleveren over het al dan niet bestaan van een relevante intoxicatie, bijvoorbeeld door alcohol, drugs, of bepaalde geneesmiddelen. Deze intoxicaties kunnen enerzijds het stellen van de diagnose hersendood bemoeilijken en anderzijds de organen ongeschikt maken voor transplantatie. Ook bij ongevalspatiënten kan dit de diagnose ‘hersendood’ belemmeren, hetzij omdat de betrokkenen bepaalde medicijnen of andere stoffen zelf innamen, hetzij omdat medicijnen werden toegediend. Bij aanwijzingen voor een intoxicatie – te onderscheiden van

therapeutische medicamenteuze neurodepressie: zie hierna – moet men de betrokken (gif)stoffen opsporen in bloed of urine. Wanneer de intoxicatie niet op deze wijze kan worden gedetermineerd en de nadelige klinische effecten op de functie van hersenen of andere organen derhalve niet kunnen worden opgeheven, is vaststelling van de hersendood ten behoeve van orgaandonatie niet mogelijk.

Bijzondere situatie: therapeutische medicamenteuze neurodepressie

Dit betreft een gerichte behandeling met geneesmiddelen – zoals sedativa, hypnotica, anesthetica, of anti-epileptica – ter voorkoming van verdere hersenschade. Ter bestrijding van hersenoedeem en verhoogde intracraniële druk worden vooral barbituraten toegepast (barbituraatcoma), met name bij ongevalspatiënten. Deze middelen kunnen de gebruikelijke testen van de hersenfuncties beïnvloeden (demping van hersenactiviteit kan een fout-positieve testuitslag geven, geen fout-negatieve). Het vaststellen van de hersendood is in deze gevallen mogelijk door uitbreiding van het aanvullende onderzoek met transcranieel Dopplerondersoek (TCD) en CT-angiografie (CTA).

Hypotensie

Blijkt bij meting de systolische bloeddruk te laag dan spreekt men van hypotensie. Bij volwassenen geldt dit bij een druk die lager is dan 80 mm Hg of 10,7 kPa. Bij kinderen zijn in de literatuur geen getalsmatige definities voor hypotensie voorhanden, mede gezien de sterke leeftijdsafhankelijkheid. Een systolische druk die meer dan twee standaarddeviaties ligt onder de gemiddelde waarde (overeenkomend met de P-2,5 waarde ofwel de 2,5%-ondergrenswaarde) voor de desbetreffende kinderleeftijd, betekent zeker hypotensie (zie tabel 1).

Of de hypotensie onderdeel is van de betrokken aandoening (hypovolemische shock), dan wel van het falen van het verlengde merg, is te beoordelen aan de hand van de reactie op behandeling. Reageert de bloeddruk moeizaam op bloeddrukverhogende therapie, dan wijst dit op uitval van de desbetreffende hersenfunctie (verlengde merg). Aangepaste behandeling, namelijk het voorkomen van een te grote bloeddrukdaling is dan nodig. Bij te lage bloeddruk is de in dit protocol bedoelde *verdere* hersendooddiagnostiek (zoals apneutest, TCD of CTA) niet betrouwbaar uit te voeren.

Blokkade van de neuromusculaire overgang

Ook deze situatie maakt hersendooddiagnostiek in beginsel onbetrouwbaar. Vaak betreft het blokkering door toediening van specifieke geneesmiddelen bij anesthesie of kunstmatige beademing. Wanneer, door het beschikbaar komen van nieuwe middelen, de blokkade zonder beïnvloeding van andere orgaansystemen kan worden opgeheven, dan kan de hersendooddiagnostiek betrouwbaar worden uitgevoerd.

Ernstige biochemische of metabole stoornis

Het gaat hier om uitsluiting van stoornissen die geen onderdeel zijn van het falen van hersenstam of verlengde merg, zoals coma veroorzaakt door metabole of endocriene stoornissen (uremisch coma, hypoglycemisch coma, coma hepaticum, en dergelijke).

C.2.2 Fase 2: klinisch-neurologisch onderzoek

In deze fase kan door middel van klinisch-neurologisch onderzoek een aantal voor de hersenen, hersenstam of verlengde merg kenmerkende functies worden beoordeeld. Blijkt bij een van de hierna volgende testen dat de onderzochte functie geheel of gedeeltelijk intact is, dan is er geen sprake van hersendood.

Het klinisch-neurologisch onderzoek dient steeds door een niet bij de eventuele transplantatie betrokken (kinder)neuroloog of neurochirurg te geschieden. Bij twijfel over de bevindingen kan het onderzoek na enige tijd worden herhaald en/of een andere, wederom niet bij de eventuele transplantatie betrokken, (kinder)neuroloog danwel neurochirurg geconsulteerd worden.

Blijkens het klinisch-neurologisch onderzoek moet er sprake zijn van:

1 afwezigheid van bewustzijn, blijkend uit het ontbreken van reacties op (pijn)prikkels, zoals vastgelegd in de Glasgow Coma Scale (GCS) voor volwassenen en in de Pediatric Glasgow Coma Scale (PGCS) voor kinderen jonger dan 6 jaar.
2 afwezigheid van hersenstamreflexen, namelijk:
   - geen reacties van de pupillen op licht
   - geen cornea-reflexen
   - geen reacties op vestibulaire prikkels (negatieve oculocefale en oculovestibulaire reacties)

- geen hoestreflex

3 aanwijzing(en) voor de afwezigheid van spontane ademhaling.

C.2.3 Fase 3: aanvullend onderzoek

De definitieve diagnose ‘hersendood’ komt tot stand met behulp van de zogenoemde aanvullende diagnostiek bestaande uit het aantonen van:

1 de afwezigheid van elektrische hersenactiviteit, blijkend uit een iso-elektrisch elektro-encefalogram (EEG), en
2 het ontbreken van spontane ademhaling, aangetoond door middel van de apneutest.

Diagnostiek bij kinderen jonger dan één jaar: twee routes

Voor het stellen van de definitieve diagnose 'hersendood' kan men twee routes volgen:

1 herhaling van testen
2 uitgebreider aanvullend onderzoek: toegestaan als alternatief voor eerste route, maar vereist bij therapeutische medicamenteuze neurodepressie.

Route 1: herhaling van onderzoek

Bij deze methode wordt het gebruikelijke protocol gevolgd: vaststelling van de prealabele voorwaarden, klinisch-neurologisch onderzoek, EEG en apneutest. De definitieve diagnose 'hersendood' komt vervolgens tot stand na herhaling van klinisch-neurologisch onderzoek en EEG. De herhaling van testen, na een bepaalde observatietijd, is nodig om zekerheid te verkrijgen over de interpretatie van de klinische verschijnselen en voor vaststelling van de irreversibiliteit van het volledige functieverlies. Soms is de interpretatie van de klinische verschijnselen bemoeilijkt. Zo kunnen bij aanzienlijk te vroeg geboren zuigelingen de hersenstamreflexen nog onvolledig ontwikkeld zijn. Voorts is bij jonge zuigelingen de calorische vestibulaire stimulatie zeer moeilijk beoordeelbaar. Daarnaast kunnen bij zuigelingen en jonge kinderen spinale ontremmingsreflexen de bepaling van de motorische respons van de comascore moeilijk interpreteerbaar maken.

De gewenste observatieperiode is afhankelijk van de leeftijd. Gedurende deze periode mogen zich geen tekenen van zich herstellende hersenfunctie voordoen. De vereiste observatieperiode bedraagt bij kinderen:

- in de neonatale periode (eerste levensweek): 48 uur
- daarna tot de leeftijd van twee maanden: 24 uur

- in de leeftijd van twee tot twaalf maanden: 12 uur.

Sinds de opstelling van richtlijnen door de Amerikaanse Task Force for the Determination of Brain Death in Children in 1987 zijn geen publicaties verschenen die voor kinderen na het eerste levensjaar een aparte procedure, zoals hantering van lange observatietijden, rechtvaardigen.

Route 2: uitgebreider aanvullend onderzoek

Bij deze methode, toepasbaar bij kinderen zonder cor-vitium, wordt in plaats van herhaling van testen, de diagnostiek uitgebreid met TCD en CTA. Deze handelwijze is toegestaan als alternatief voor route 1 (herhaling van onderzoek bij kinderen kan een lange wachttijd betekenen alvorens de diagnose 'hersendood' is te stellen) maar is vereist bij kinderen die behandeld zijn met barbituraten (barbituraatcoma) of andere vormen van therapeutische medicamenteuze neurodepressie (zie hierna).

Worden karakteristieke TCD-patronen (*reverberating pattern* of *systolic spikes*) gevonden, dan wijst dat op afwezigheid van hersencirculatie. De diagnose 'hersendood' wordt daarna definitief wanneer CTA de conclusies van TCD bevestigt.

Opmerkingen

TCD is bruikbaar bij een voldoende starre schedel: een fout-negatieve, maar geen fout-positieve, TCD-uitslag is mogelijk bij een flexibele schedel of open schedelnaden (zuigelingen).

De methode dient niet te worden toegepast bij kinderen met een nog niet gecorrigeerd cor-vitium, bijvoorbeeld ernstige aortaklepinsufficiëntie. Het bloed kan dan extra- en intracranieel heen en weer stromen, waarbij een TCD-patroon kan ontstaan dat lijkt op een voor cerebrale circulatiestilstand karakteristiek signaal (*reverberating pattern*): een fout-positieve TCD-uitslag.

Bijzondere omstandigheden

Dit betreft situaties waarin het klinisch-neurologisch of aanvullend onderzoek beïnvloed kan zijn door toegediende geneesmiddelen of situaties waarin een aanvullende testmethode niet goed uitvoerbaar blijkt te zijn.

Therapeutische medicamenteuze neurodepressie

Bij personen die behandeld zijn met barbituraten (barbituraatcoma) of andere vormen van medicamenteuze neurodepressie kunnen de dempende geneesmiddelen het klinisch-neurologisch onderzoek, het EEG en de apneutest beïnvloeden. Geven deze testen een respons, dan is er geen sprake van hersendood. Eventueel verder op hersendood gericht diagnostisch onderzoek heeft dan geen zin. Omgekeerd betekent het ontbreken van een respons niet met zekerheid dat hersendood is ingetreden. In dat geval is uitbreiding van aanvullend onderzoek nodig met TCD en CTA.

Worden karakteristieke TCD-patronen (*reverberating pattern* of *systolic spikes*) gevonden, dan wijst dat op afwezigheid van hersencirculatie. De diagnose 'hersendood' wordt daarna definitief wanneer CTA de conclusies van TCD bevestigt.

EEG of apneutest niet uitvoerbaar

Indien het maken van een EEG niet mogelijk is (beschadigde schedel en dergelijke) of indien blijkt dat de apneutest niet goed uitvoerbaar is (optreden van ernstige hartritmestoornissen; sterke bloeddrukdaling als gevolg van de test; spontane ademhaling onmogelijk door hoge cervicale ruggemerglesie, of een dubbelzijdige lesie van de nervus phrenicus) dan wel voor de betrokken patiënt als te risicovol wordt beschouwd, kan TCD, gevolgd door CTA uitgevoerd bij de vereiste minimale systolische bloeddruk, voor deze testen in de plaats komen.

Bij kinderen jonger dan één jaar moet men in deze omstandigheden het klinisch-neurologisch onderzoek herhalen, vervolgens TCD uitvoeren en, als deze test op cerebrale circulatiestilstand wijst, CTA verrichten voor het definitieve antwoord.

C.3 Uitvoeringscriteria testmethoden

C.3.1 Klinisch-neurologisch onderzoek

Dit onderzoek dient door een niet bij de eventuele transplantatie betrokken (kinder)neuroloog of neurochirurg te geschieden. Bij twijfel over de bevindingen kan het onderzoek na enige tijd worden herhaald en/of een andere, wederom niet bij de eventuele transplantatie betrokken, (kinder)neuroloog of neurochirurg geconsulteerd worden.

Comaschalen

De te gebruiken schalen zijn de Glasgow Coma Scale (GCS) voor volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder, en de Pediatric Glasgow Coma Scale (PGCS) voor kinderen jonger dan 6 jaar. De GSC-score of bij jonge kinderen de PGCS-score: E (ogen openen) = 1, M (motorische reactie) = 1, V (verbale reactie) = 1, of 't' (*tube*, of trachecanule) wordt gegeven indien op geen enkele prikkel die via de hersenen of hersenstam verloopt, de ogen worden geopend of een motorische of verbale reactie optreedt (zie comaschalen: tabel 2 en 3). Als standaard worden pijnprikkels op het nagelbed van de vingers, het sternum, de huidplooi van de borst of - behalve bij kinderen jonger dan 6 jaar - de bovenste orbitarand toegediend. Via het ruggemerg verlopende reflexen mogen aanwezig zijn.

Hersenstamreflexen

- De pupilreactie moet met een sterke lamp worden onderzocht. Men vergewisse zich ervan dat er geen farmacologische verklaring voor een afwezige pupilreflex is (bijvoorbeeld: atropine in het oog; hoge dosis dopamine intraveneus).
- De prikkel voor de oculocefale reflex wordt gegeven door snelle rotatie van het hoofd over 45 graden. Bij de test mogen geen oogbewegingen optreden.
- De prikkel voor de oculovestibulaire reflex wordt gegeven door inspuiten van ten minste 20 ml (milliliter) ijswater in de uitwendige gehoorgang waarbij het hoofd 30 graden is geflecteerd. Na twee minuten mogen geen oogbewegingen zijn opgetreden. Na een minuut rust test men het contralaterale oor. Bij beschadigde trommelvliezen kan ijswater in een vingercondoom in de gehoorgang worden gespoten. Bij kinderen (tot de leeftijd van 12 jaar) kan met 10 ml ijswater worden volstaan.
- De hoestreflex is afwezig, indien bij uitzuigen en bij bewegen van de tracheatube geen reacties optreden.

Beademingsafhankelijkheid

Toepassing van kunstmatige beademing hoeft niet te betekenen dat spontane ademhaling volledig ontbreekt. Het is daarom noodzakelijk de beademingsafhankelijkheid na te gaan. Men dient zich te vergewissen of de oorzaak waardoor de spontane ademhaling verloren ging, nog steeds aanwezig is, dan wel of de spontane ademhaling inmiddels afwezig is, indien de beademing is begonnen wegens

insufficiënte respiratie. Dit oriënterend onderzoek dient te worden onderscheiden van de apneutest (zie C.3.3) die uiteindelijk zekerheid verschaft omtrent het ontbreken van spontane ademhaling.

Opmerkingen

De comaschalen houden geen rekening met grimasseren. Dit kan echter de enige motorische reactie op pijn zijn, bijvoorbeeld bij een hoge dwarslesie. Treedt grimasseren als reactie op een pijnprikkel op, dan sluit dat hersendood altijd uit.

Bij hersendood kunnen via het ruggemerg verlopende reflexen aanwezig zijn. Dit kunnen spierrekkingsreflexen of een *triple response* aan de benen zijn, maar ook ongebruikelijke motorische reacties, zoals beweging van schouder (unilaterale benedenwaarts en naar binnen gerichte rotatie) en arm (strekken en pronatie) bij ipsilaterale stimulatie, of schijnbare spontane bewegingen. Onder deze laatste vallen diafragma-myoclonieën en het zogeheten Lazarus-teken. Daarbij abduceren de schouders, buigen de onderarmen en worden de handen voor het sternum of zelfs tot de kin gebracht; ook flexie van de romp kan optreden. Genoemde bewegingen berusten op ontremming van spinale motorneuronen.

Een gestoorde temperatuurregulatie, een gestoorde bloeddrukregulatie of het bestaan van diabetes insipidus zijn voor de in dit protocol bedoelde diagnose 'hersendood' niet vereist.

C.3.2 Elektro-encefalogram (EEG)

Het vervaardigen van een EEG dient te geschieden door, of onder toezicht van een (kinder)neuroloog met de bevoegdheid ‘klinische neurofysiologie’.

Technische criteria

a Te gebruiken: alle oppervlakte-elektroden van het 10-20 systeem. Deze behoren een overgangsweerstand $\leq$ 5 kOhm te hebben. Naaldelektroden mogen slechts worden toegepast, indien tevoren is vastgesteld dat deze de frequentiebandbreedte van het registratiesysteem niet nadelig beïnvloeden.
b Vereiste gevoeligheid: 20 microvolt/cm.
c Vereiste bandbreedte: 0,27 - 30 Hz (-3dB).
d Afleidingscombinaties: van belang is toepassing van een combinatie met grote interelektrode-afstand. Zo mogelijk dienen alle elektroden van het 10-

20 systeem in de gebruikte afleidingscombinatie continu voor te komen. Dit impliceert registratie met een EEG-toestel van ten minste 16 kanalen.

e De (effectieve) registratieduur dient ten minste 30 minuten te bedragen.

f Reacties op prikkels dienen te worden nagegaan:
   - geluidprikkels: aanbieden ter hoogte van beide oren
   - lichtflitsprikkels: zowel hoge (bijvoorbeeld 18 Hz) als lage (1-3 Hz) frequenties toepassen.

   Het verdient aanbeveling elektrocardiogram (ECG), ademhaling en bewegingsartefacten mee te registreren. Een eventueel aanwezig retinogram is niet in strijd met de diagnose iso-elektrisch EEG.

g Tijdens de registratie mogen kortwerkende, spierverslappende middelen gebruikt worden om de eventueel aanwezige, elektrisch waarneembare spieractiviteit (‘motor-unit’ activiteit) te onderdrukken.

h Brom- en ruisniveaus dienen kleiner dan 5 microvolt te zijn. Eventueel nog aanwezige artefacten dienen tijdens de registratie als zodanig geduid te worden.

i Het EEG heet ‘iso-elektrisch’ wanneer geen elektrische activiteit van cerebrale oorsprong aanwezig is.

j Beoordeling van het EEG via datatransmissie (telefoon, kabel, internet) is niet toegestaan vanwege het risico van signaalverstoring.

C.3.3 Apneutest

Dit onderzoek dient te worden verricht door een anesthesioloog, een arts-intensivist, of een longarts, dan wel een internist of neuroloog met expertise op het gebied van ademhalingsstoornissen.
Alvorens de test uit te voeren gelden de volgende voorwaarden:

a aanwijzingen voor beademingsafhankelijkheid (zie C.3.1)

b uitsluiting van niet in de hersenen gelegen oorzaken van het ontbreken van spontane ademhaling; naast de in de prealabele voorwaarden genoemde oorzaken (C.2.1) dienen uitgesloten te zijn: een hoge cervicale ruggemerglesie en een dubbelzijdige lesie van de nervus phrenicus

c een vooraf vervaardigd iso-elektrisch EEG (andere werkwijze volgen bij onuitvoerbaarheid elektro-encefalografie, zie C.2.3)

Technische criteria

a Voorbereiding: na 10 minuten kunstmatige beademing met 100 procent zuurstof wordt door aanpassing van de kunstmatige beademing een p_aCO_2 van 40

mm Hg (5,3 kPa) bereikt (uitgangswaarde), gemeten via bloedgasanalyse, danwel een p_aCO_2 van ten minste 45 mm Hg (6 kPa) bij personen met een chronische luchtwegaandoening.

b Tijdens de test dient:
- via een pulse-oximeter continue registratie te geschieden van de perifere zuurstofsaturatie, die steeds 90 procent of hoger moet zijn
- via een capnograaf, aangesloten op de endotracheale tube, continue registratie plaats te vinden van het CO_2-gehalte in de ademlucht
- een elektrocardiogram te worden vervaardigd ter registratie van hartfrequentie en eventuele hartritmestoornissen
- de bloeddruk – indien geen continue bewaking via een intra-arteriële 'lijn' plaatsvindt – met intervallen van maximaal 3 minuten te worden gemeten; de systolische bloeddruk moet steeds ten minste 80 mmHg (10,7 kPa) bedragen.

c De apneutest begint – bij de vereiste p_aCO_2-uitgangswaarde – met het stopzetten van de beademingsmachine, waarna direct voorzien moet worden in zuurstoftoediening van 6 liter per minuut via een catheter, ingebracht (bij volwassenen: 20 centimeter) in de endotracheale tube. Bij personen die wegens een verminderde gaswisseling in de longen vooraf beademing met PEEP ('positive end expiratory pressure') ondergingen, behoort de 100 procent zuurstof niet met een catheter maar via CPAP ('continuous positive airway pressure') te worden toegediend (waarbij de apparatuur is ingesteld op druktriggering, in de gevoeligste stand: gewoonlijk -2 cm H_2O).

d De apneutest kan worden beëindigd wanneer bij het bereiken van een, via een tweede bloedgasanalyse gemeten, p_aCO_2 van 50 mm Hg (6,65 kPa) of hoger (danwel 60 mm Hg, ofwel 8 kPa, bij personen met chronische longaandoeningen) geen ademhalingsbewegingen zijn opgetreden.
Aan de hand van de in het begin gemeten uitgangswaarde kan worden geschat – uitgaande van een gemiddelde stijging van de p_aCO_2 van 2 mm Hg (0,27 kPa) per minuut – na hoeveel tijd de vereiste minimale eindwaarde waarschijnlijk zal zijn bereikt (globaal 5 tot 10 minuten).
Ademhalingsbewegingen zijn soms moeilijk te onderscheiden van spierschokken van de borstkas. Wanneer de capnograaf een tijdelijke stijging van het CO_2-gehalte in de ademlucht laat zien, is er sprake van een *echte* adembeweging.

e Bij het optreden van complicaties moet de apneutest worden afgebroken en de beademing meteen worden hervat; tevens dient de p_aCO_2 te worden

bepaald (bloedgasanalyse). De test is dan niet (verder) uitvoerbaar. Dit geldt onder meer bij:

- daling van de systolische bloeddruk onder 80 mm Hg (10,7 kPa), c.q. bij kinderen meer dan twee standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde voor de desbetreffende kinderleeftijd (zie tabel 1)
- daling van de via de pulse-oxymeter gemeten zuurstofsaturatie onder 90 procent (bij personen met chronische longaandoeningen is een daling tot 85 procent aanvaardbaar)
- het optreden van ernstige hartritmestoornissen.

f Het afbreken van de apneutest houdt in, dat de hersendood (vooralsnog) niet met deze vorm van aanvullend onderzoek kan worden aangetoond. De kans dat later, bij herhaling, de test wel uitvoerbaar zal blijken, is klein. Er zijn dan twee mogelijkheden, namelijk:

- te besluiten dat de hersendood niet kan worden gediagnosticeerd
- alsnog trachten via TCD en CTA ter bevestiging, de hersendood definitief vast te stellen.

C.3.4 Transcranieel Doppleronderzoek (TCD)

Het vervaardigen van een TCD dient te geschieden door, of onder toezicht van een KNF-arts of (kinder)neuroloog met specifieke expertise. Speciaal opgeleide laboranten mogen de test uitvoeren, maar bedoelde arts dient ter plekke aanwezig te zijn voor de eindbeoordeling van het onderzoek.

Men kan volstaan met onderzoek van de intracraniële vaten (TCD). Onderzoek van de extracraniële vaten is niet nodig. De test heeft een positieve respons als deze wijst op afwezigheid van hersendoorbloeding.

Technische criteria

a Men dient eerst de aanwezigheid van een temporaal en suboccipitaal insonatievenster (window) na te gaan.

b De test bestaat vervolgens uit twee na elkaar uitgevoerde series Dopplermetingen.

c Te gebruiken apparatuur: *pulsed wave* machines met een insonatiefrequentie $\leq$ 2 MHz.

d De te onderzoeken intracraniële vaten zijn:

- de arteria cerebri media beiderzijds (via het temporale venster) en
- de arteria basilaris (via het suboccipitale venster, waarbij de patiënt dan op de zij ligt).

e Elke Dopplermeting geschiedt gedurende minimaal 10 hartslagen per bloedvat.
f De tweede serie metingen dient niet eerder dan twintig minuten na het begin van de eerste serie te worden gestart. Het gehele onderzoek zal dan circa een half uur in beslag nemen.
g In beide series metingen dient men een zogenaamd hoge-weerstandsprofiel te registreren. Dit uit zich in de aanwezigheid van een *reverberating pattern* of van *systolic spikes* en wijst op afwezigheid van cerebrale circulatie.

Opmerkingen

De test is ongeschikt bij het ontbreken van een, voor ultrageluid goed toegankelijk, temporaal of suboccipitaal venster vanwege een veranderde structuur van het schedelbot (bij 10 tot 15 procent van de patiënten), de afwezigheid van een 'starre' schedel (flexibele schedel, open schedelnaden, schedelfracturen, schedeltrepanatie) of de aanwezigheid van een ventrikeldrain. De test kan dan een fout-negatieve uitslag geven: cerebrale circulatiestilstand wordt niet geregistreerd. TCD is ook ongeschikt bij bepaalde ongecorrigeerde cor-vitia, bijvoorbeeld een ernstige artoklepinsufficiëntie. Een *flow*patroon dat lijkt op een *reverberating pattern* kan dan een fout-positieve uitslag geven: ten onrechte wordt de testrespons als 'cerebrale circulatiestilstand' geïnterpreteerd.

C.3.5 CT-angiografie (CTA)

Dit onderzoek dient te worden verricht door een (neuro)radioloog met expertise op het gebied van CTA-vaatdiagnostiek in het hoofd-hals gebied.

Technische criteria

a De toe te passen methode is cerebrale CT-angiografie (CTA) die kan worden uitgevoerd met een *multi-detector row* CT-scanner.
b De vereiste minimale systolische bloeddruk is 80 mm Hg (10,7 kPa), c.q. bij kinderen niet lager dan twee standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde voor de desbetreffende kinderleeftijd (zie tabel 1).
c Als contraststof dient een niet-ionisch middel (bevattend $\geq$ 300 mg jodium per ml) te worden gebruikt.
d 100 ml contrastmiddel wordt via mechanische injectie intraveneus (bijvoorbeeld in een armvene of in een centrale veneuze 'lijn') toegediend met een *flow*-snelheid van $\geq$ 3 ml per seconde.

e Er worden twee CTA scans vervaardigd. De start van de eerste CTA-scan is 25 seconden na de start van de injectie van het contrastmiddel. De tweede CTA- scan wordt gestart 60 seconden na de start van injectie.

f Scan-parameters: detectorcollimatie ≤ 1mm, pitch van ≤ 1.5 kV en mAs worden gebaseerd op, en komen overeen met de instellingen van de lokale CTA-protocollen van het hoofd-hals gebied.

g Scanrange: ongeanguleerde scan van C3 tot de vertex. Scanrichting: caudo-craniaal.

h Reconstructie met een *slice*-dikte van ≤ 1.25, met 50% overlap en een FOV waarbij de gehele schedel wordt afgebeeld.

i Er kan alleen een uitspraak worden gedaan over cerebrale circulatiestilstand, en daarmee hersendood, als er bewijs is dat het contrast daadwerkelijk in de bloedbaan is ingespoten. Dit is het geval indien er sprake is van contrastvulling in de extracraniële vaten (zijtakken van de arteria carotis externa, zoals de arteria temporalis superficialis).

j Het onderzoek wordt bij voorkeur beoordeeld op een werkstation met de mogelijkheid om slab-MIPs in diverse richtingen te reconstrueren. Intracranieel kan er contrastvulling zichtbaar zijn in de arteria carotis interna t/m het M1-segment van de arteria cerebri media en het A1-segment van de arteria cerebri anterior, en tot de basilaristop en het P1-segment van de arteria cerebri posterior.

k Er is sprake van cerebrale circulatiestilstand, en daarmee hersendood, indien er geen aankleuring optreedt in beide CTA's van de arteria pericallosa, corticale arteriën en de diepe veneuze structuren (vena cerebri interna, vene van Galen en sinus rectus).

C.4 Verslaglegging

De wijze waarop de hersendood is vastgesteld, dient te worden gedocumenteerd in een *verklaring* (zie tabel 4: 'formulier vaststelling hersendood'), waarin gegevens worden vastgelegd over de verschillende diagnostische fasen (prealabale voorwaarden, klinisch-neurologisch en aanvullend onderzoek) en het officiële tijdstip van overlijden, te weten het moment waarop de definitieve diagnose 'hersendood' is gesteld. Deze verklaring dient ondertekend te worden door de (kinder)neuroloog of neurochirurg die het klinisch-neurologisch onderzoek heeft uitgevoerd.

Tabel 1 De 2,5%-ondergrenswaarden (P-2,5 waarden, overeenkomend met twee standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde) voor systolische bloeddruk bij jongens en meisjes naar leeftijd, voor verschillende lengtes (*height percentiles*).

Jongens

Systolische bloeddruk		Leeftijd															
Normalized height	*Height percentiles*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
-1,28	0,10	60,8	64,3	66,9	68,9	70,4	71,7	73,0	74,3	75,8	77,5	79,5	81,7	84,1	86,7	89,3	91,8
-0,84	0,20	62,1	65,6	68,2	70,2	71,7	73,0	74,3	75,6	77,1	78,8	80,7	83,0	85,4	87,9	90,6	93,1
-0,52	0,30	63,0	66,5	69,1	71,1	72,6	74,0	75,2	76,5	78,0	79,7	81,7	83,9	86,3	88,9	91,5	94,1
-0,25	0,40	63,8	67,3	69,9	71,9	73,4	74,7	76,0	77,3	78,8	80,5	82,4	84,7	87,1	89,7	92,3	94,8
-0,00	0,50	64,5	68,0	70,6	72,6	74,1	75,4	76,7	78,0	79,5	81,2	83,2	85,4	87,8	90,4	93,0	95,5
0,25	0,60	65,1	68,7	71,3	73,2	74,8	76,1	77,4	78,7	80,2	81,9	83,8	86,0	88,5	91,0	93,7	96,2
0,52	0,70	65,8	69,4	72,0	73,9	75,5	76,8	78,1	79,4	80,9	82,6	84,5	86,7	89,2	91,7	94,4	96,9
0,84	0,80	66,6	70,1	72,7	74,7	76,3	77,6	78,8	80,2	81,6	83,3	85,3	87,5	89,9	92,5	95,1	97,7
1,28	0,90	67,6	71,1	73,7	75,7	77,2	78,5	79,8	81,1	82,6	84,3	86,3	88,5	90,9	93,5	96,1	98,6

Meisjes

Systolische bloeddruk		Leeftijd															
Normalized height	*Height percentiles*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
-1,28	0,10	63,8	65,4	66,9	68,4	70,0	71,6	73,3	75,1	77,0	78,9	80,9	82,8	84,6	86,2	87,4	88,3
-0,84	0,20	64,6	66,2	67,8	69,3	70,8	72,4	74,2	76,0	77,8	79,8	81,7	83,6	85,4	87,0	88,3	89,2
-0,52	0,30	65,3	66,9	68,4	69,9	71,4	73,1	74,8	76,6	78,5	80,4	82,3	84,2	86,0	87,6	88,9	89,8
-0,25	0,40	65,8	67,4	68,9	70,4	72,0	73,6	75,3	77,1	79,0	80,9	82,9	84,8	86,6	88,2	89,5	90,4
0,00	0,50	66,3	67,9	69,4	70,9	72,5	74,1	75,8	77,6	79,5	81,5	83,4	85,3	87,1	88,7	90,0	90,9
0,25	0,60	66,8	68,4	70,0	71,5	73,0	74,6	76,4	78,2	80,0	82,0	83,9	85,8	87,6	89,2	90,5	91,4
0,52	0,70	67,4	69,0	70,5	72,0	73,6	75,2	76,9	78,7	80,6	82,5	84,5	86,4	88,2	89,7	91,0	91,9
0,84	0,80	68,0	69,6	71,2	72,7	74,2	75,9	77,6	79,4	81,2	83,2	85,1	87,0	88,8	90,4	91,7	92,6
1,28	0,90	68,9	70,5	72,0	73,6	75,1	76,7	78,5	80,3	82,1	84,1	86,0	87,9	89,7	91,3	92,6	93,5

Bron: deze waarden zijn afgeleid van bloeddrukgegevens uit The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004; 114:555-76 (gegevens bewerkt door Drs CW Bollen, kinderarts-intensivist, Universitair Medisch Centrum Utrecht)

Tabel 2 De Glasgow Coma Scale (GCS) voor volwassenen + kinderen vanaf 6 jaar[a].

Actief openen van de ogen: E-score (E = Eye)	niet	1
	op pijnprikkels	2
	op aanspreken	3
	spontaan	4
Motorische reactie van de armen op prikkels: M-score (M = Motor)	geen reactie	1
	strekken	2
	abnormaal buigen	3
	terugtrekken	4
	lokaliseren	5
	opdrachten uitvoeren	6
Verbale reactie: V-score (V = Verbal)	tube/tracheacanule	t
	geen reactie	1
	onverstaanbaar (alleen klanken)	2
	inadequaat (alleen woorden)	3
	verward (verwarde zinnen)	4
	georiënteerd, helder	5

[a] *Toelichting*:
Criteria en aandachtspunten GCS:

- observatie: 1) observeer spontane reactie; indien geen reactie: 2) observeer reactie op luid aanspreken; indien geen reactie: 3) observeer reactie op pijnprikkel
- registratie: noteer afzonderlijk + in volgorde de scores E, M, V. Noteer de beste reacties + bijzonderheden. Niet verricht = nv; tube/tracheacanule = t.
- rapportage: meld elke reactievermindering (*double-check* bij twijfel)
- oogleden niet kunnen sluiten is niet gelijk aan ogen openen
- pijnprikkel: op nagelbed, sternum, huidplooi borst of supra-orbitaal
- lokaliseren: hand over *midline* buik/borst brengen of boven kin.

Tabel 3 De Pediatric Glasgow Coma Scale (PGCS) voor kinderen < 6 jaar[a].

Actief openen van de ogen: E-score (E = Eye)	niet	1
	op pijnprikkels	2
	op aanspreken	3
	spontaan	4
Motorische reactie van de armen op prikkels: M-score (M = Motor)	geen reactie (0 - 6 mnd: flexie)	1
	strekt op pijn (6 mnd - 2 jr: lokaliseren)	2
	flexie op pijn	3
	lokaliseert pijn	4
	voert opdrachten uit (2 tot 6 jaar)	5
Verbale reactie: V-score (V = Verbal)	tube (beademing)	t
	geen reactie	1
	huilt/schreeuwt	2
	stemgeluiden	3
	woorden	4
	georiënteerd	5

[a] *Toelichting:*

Normale totaalscore PGCS:
- 5 jaar en ouder: E4, M5, V5
- 2 – 5 jaar: E4, M5, V4
- 1 – 2 jaar: E4, M4, V4
- 6 mnd – 1 jaar: E4, M4, V3
- 0 – 6 maanden: E4, M3, V2

Criteria en aandachtspunten PGCS:
- observatie + registratie + rapportage: conform GCS
- oogleden niet kunnen sluiten is niet gelijk aan ogen openen
- pijnprikkel: op nagelbed (geen pen/potlood) of huidplooi borst, geen supra-orbitale pijnprikkel toedienen
- M3: geen onderscheid tussen abnormaal buigen en terugtrekken
- lokaliseren: iedere beweging in de richting van een pijnprikkel
- georiënteerd: kind noemt eigen naam of weet waar hij/zij is.

Tabel 4 Formulier vaststelling hersendood.

Algemene gegevens patiënt

Naam, voorletters:
Geboortedatum:
Geslacht:
Adres:

Diagnose

Primair hersenletsel:	.....	
Tijdstip ongeval/begin ziekte:	datum	tijd
Tijdstip onderzoek:	datum	tijd

Uitsluitingscriteria[a]

Is er sprake van:		
Hypothermie:	☐ ja	☐ nee
Hypotensie:	☐ ja	☐ nee
Intoxicatie, medicatie:	☐ ja	☐ nee
Blokkade neuromusculaire overgang:	☐ ja	☐ nee
Metabole/endocriene stoornis:	☐ ja	☐ nee

Klinisch-neurologisch onderzoek

Tijdstip:	datum	tijd
Bewustzijn:		
(P)GCS-score:	E = / M =	/ V =
Hersenstamfunctie:		
Pupilreactie op licht:	☐ ja	☐ nee
Corneareflex:	☐ ja	☐ nee
Oculocefale reflex:	☐ ja	☐ nee
Calorische nystagmus:	☐ ja	☐ nee
Hoestreflex:	☐ ja	☐ nee
Spontane ademhaling:	☐ ja	☐ nee
Tijdsinterval tussen testen bij kinderen < 1 jaar:*	..... uur	
Onderzoek verricht door: [(kinder)neuroloog/neurochirurg]	Naam	handtekening
EEG verricht:	☐ ja	☐ nee
Tijdstip:	Datum	tijd
Iso-elektrisch (ook bij reacties op prikkels):	☐ ja	☐ nee
Tijdsinterval tussen testen bij kinderen < 1 jaar:*	..... uur	
Beoordeeld door: [(kinder)neuroloog/klinisch neurofysioloog]	naam	handtekening

Tabel 4 Vervolg.

Apneutest verricht:*	☐ ja	☐ nee
Tijdstip:	datum	tijd
Zuurstofsaturatie (pulse-oximeter) bij aanvang test:	%	
Zuurstofsaturatie (pulse-oximeter) bij einde test:	%	
P_aco_2 -uitgangswaarde:	... mm Hg, ofwel ...kPa	
P_aco_2-eindwaarde:	... mm Hg, ofwel ...kPa	
Reden voortijdig afbreken test (indien van toepassing):	.....	
Apneu aangetoond:	☐ ja	☐ nee
Apneu vastgesteld door: (anesthesioloog/intensivist/longarts of internist/neuroloog met expertise op dit gebied)	naam	handtekening
Transcranieel Dopplerondersoek (TCD) verricht:*	☐ ja	☐ nee
Tijdstip:	datum	tijd
Cerebrale circulatiestilstand aangetoond:	☐ ja	☐ nee
Beoordeeld door: [klinisch neurofysioloog/neuroloog met ervaring op gebied van Doppler-vaatdiagnostiek]	naam	handtekening
Cerebrale CT-angiografie (CTA) verricht:*	☐ ja	☐ nee
Tijdstip:	datum	tijd
Cerebrale circulatiestilstand aangetoond:	☐ ja	☐ nee
Beoordeeld door: [(neuro)radioloog met ervaring op gebied van vaatdiagnostiek]	naam	handtekening

Verklaring

Ondergetekende:	naam	.....
(kinder)neuroloog, neurochirurg te:	plaats	.....
verklaart dat van bovengenoemde		
patiënt de hersendood is vastgesteld op:	datum/tijdstip	.....
	handtekening	.....

[a] *Toelichting: zie volgende pagina.*

Toelichting

Hypothermie
-een centrale lichaamstemperatuur ≤ 32°C

Hypotensie
-systolische bloeddruk ≤ 80 mm Hg (10,7 kPa) en bij kinderen niet lager dan twee standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde voor de desbetreffende kinderleeftijd.

Medicatie
-medicijnen die daling van het bewustzijn mede kunnen verklaren

Metabole/endocriene stoornis
-die daling van het bewustzijn mede kan verklaren.

Diagnostiek bij *kinderen, twee routes mogelijk*:
a) herhaling van onderzoek (klinisch neurologisch, EEG, apneutest) na vereiste observatieperiode:
   - in de neonatale periode (eerste levensweek): 48 uur;
   - daarna tot de leeftijd van twee maanden: 24 uur;
   - in de leeftijd van twee tot twaalf maanden: 12 uur.

b) na eerste onderzoek (klinisch neurologisch, EEG, apneutest): TCD en daarna CTA.

Apneutest
-10 minuten beademen met 100% O_2
-Bloedgasanalyse: P_aco_2 moet minimaal 40 mm Hg (5, 3 kPa) zijn, danwel 45 mm Hg (6 kPa) bij personen met een
chronische luchtwegaandoening
-Beademing stoppen, 100% O_2 met 6 liter/min door tube/canule blijven toedienen
-Apneutest beëindigen bij het bereiken, gemeten via een tweede bloedgasanalyse, van een P_aco_2 van 50 mm Hg
(6,65 kPa) danwel 60 mm Hg (8 kPa) bij personen met een chronische luchtwegaandoening
-Tijdens het onderzoek dient de systolische bloeddruk minimaal 80 mm Hg (10,7 kPa) te zijn en bij kinderen niet lager dan twee standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde voor de desbetreffende kinderleeftijd.

Transcranieel Doppleronderziek (TCD)
-Tijdens het onderzoek dient de systolische bloeddruk minimaal 80 mm Hg (10,7 kPa) te zijn en bij kinderen niet lager dan twee standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde voor de desbetreffende kinderleeftijd.

Cerebrale CT-angiografie (CTA)
-Tijdens het onderzoek dient de systolische bloeddruk minimaal 80 mm Hg (10,7 kPa) te zijn en bij kinderen niet lager dan twee standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde voor de desbetreffende kinderleeftijd.