



Charlotte Möller  
Utredare donationsrådet  
Socialstyrelsen

### **Ang: Kriterier för bestämmande av människans död**

Undertecknad Olof Flodmark, Professor i pediatrik neuroradiologi vid Karolinska Institutet har av Socialstyrelsen fått uppdraget att besvara följande fråga:

**Finns det idag andra metoder än aortokraniell aortografi som med säkerhet kan visa att hjärnans samtliga funktioner totalt och oåterkalleligt fallit bort?**

### **Bakgrund**

I Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2005:10) om kriterier för bestämmande av människans död finns i 4 kap. föreskrifter om vilka direkta kriterier som kan användas för att fastställa dödsfallet. I § 4 föreskrives att den kliniska neurologiska undersökningen i vissa fall skall bekräftas med en konventionell angiografiundersökning med kateterteknik av hjärnans blodkärl. En sådan undersökning benämnes i allmänhet som "aortokraniell angiografi". Föreskriften innehåller också detaljerad information om att den angiografiska undersökningen skall genomföras som en konventionell angiografi med kateterläge i aorta ascendens. Denna teknik förutsätter konventionell bildtagning med digital subtraktionsteknik och utesluter bildtagning med hjälp av datortomografi eller magnetkamera.

Ett problem med denna teknik är att kompetens och utrustning för att utföra en angiografi på detta sätt främst finns vid regionsjukhusen samt vid ett mindre antal av de större länssjukhusen i landet. Detta anses begränsa antalet möjliga organdonatorer och medföra svåra logistiska problem i samband med donationsförfarandet.

I samband med förarbetena till SOSFS 2005:10 gjorde undertecknad på uppdrag av Socialstyrelsen en genomgång av de radiologiska metoder som kan vara tänkbara att använda vid diagnostik av människans död. Innehållet i denna genomgång är till stora delar fortfarande aktuellt och det är endast möjligheten av att kunna använda datortomografi för en angiografisk undersökning (CTA) istället för konventionell digital subtraktionsteknik som föranleder denna utvidgade och förnyade genomgång av det aktuella forskningsläget.

---

<i>Neuroradiologiska kliniken</i>	<i>Telefon</i>	<i>Fax</i>	<i>E-mail</i>
Olof Flodmark, Professor	08 517 721 08	08 5177 70 72	olof.flodmark@karolinska.se
Anna Björnemo, Assistent	08 5177 50 27	08 5177 70 72	anna.bjornemo@karolinska.se

2010-08-20

Situationen i olika länder skiljer sig åt där det finns länder som har förordningar som i detalj styr hur diagnosen hjärndöd kan fastställas, ex. Sverige medan det i andra länder, såsom exempelvis i Canada, inte finns några sådana föreskrifter utan hur diagnosen ställs är upp till varje enskild läkare att bestämma i varje enskilt fall. Ofta finns det emellertid rekommendationer som tas fram av olika professionella sammanslutningar. I Canada har sådana rekommendationer publicerats (se nedan) och där finns rekommendationer att diagnostik av hjärndöd kan ske på andra sätt än genom aortokraniell angiografi och att CTA framförs som den metod som förordas vid denna diagnostik. Det är framför allt utvecklingen i Canada som gjort det aktuellt att åter analysera förutsättningarna för att ersätta konventionell aortokraniell angiografi med någon annan metod, framför allt angiografi utförd med hjälp av datortomografi – CTA.

### ***Den optimala undersökningsmetoden***

Diagnostik av upphävd cirkulation i hjärnan är svår. Generellt kan sägas att varje diagnostisk procedur där det eftersökta resultatet är en avsaknad av en normal struktur eller företeelse kräver högsta möjliga sensitivitet och specificitet i metoden. En så hög sensitivitet och specificitet är det svårt att uppnå och det är näst intill omöjligt att bevisa att något inte finns. Den optimala metoden för att påvisa hjärndöd bör därför utgöras av en metod som påvisar total hjärninfarkt snarare än en metod som påvisar avsaknad av blodcirkulation i hjärnan.

Kravspecifikationen på den optimala undersökningsmetoden för att fastställa människans död är relativt lätt att sammanställa men svår att uppfylla<sup>1</sup>:

- Inga falskt positiva resultat
- Lätt tillgänglig
- Snabb
- Säker
- Portabel
- Icke invasiv
- Billig
- Kan ensam fastställa människans död
- Inga störande externa eller interna faktorer
- Robust metod som är standardiserad avseende teknik, utförande, och klassificering av resultaten

Det viktigaste av ovanstående kriterier är den första; *det får inte finnas några falskt positiva undersökningar*. Detta betyder att det inte får finnas någon möjlighet till ett resultat som visar upphävd hjärncirkulation trots att sådan föreligger och att därför patienten inte uppfyller kriterierna för att vara hjärndöd. Vidare skall undersökningen vara möjlig att eftergranska och resultatet måste kunna kvalitetssäkras direkt på bilderna vid varje undersökningstillfälle.

---

<sup>1</sup> Heran MKS, Heran NS & Shemie SD: A review of ancillary tests in evaluating Brain Death. *Can. J. Neurol. Sci.* 2008;35: 409-419

2010-08-20

## Teknikbeskrivning

### *Konventionell aortokraniell angiografi*

Konventionell angiografi utförs genom att en tunn plastslang, kateter, placeras med sin spets strax ovan hjärtat i den stora kroppspulsådern (aorta ascendens). Med tryck sprutas kontrastmedel in i kroppspulsådern. Kontrastmedlet förs med blodflödet från hjärtat till samtliga halskärl som försörjer hjärnan. Samtidigt tas en serie röntgenbilder över halsen och huvudet. Denna procedur upprepas efter 30 minuter. På dessa bilder kan man då se att kontrastmedlet följer blodflödet och blir synligt i samtliga halsens kärl. När bildtagningen fortsätter ses hur kontrastmedlet följer blodströmmen perifert och, förutsatt att undersökningen är gjord på rätt sätt, kan kontrastmedel ses i de blodkärl som försörjer halsen, ansiktet och skalpen. Om cirkulationen i hjärnan är upphävd fortsätter kontrastmedlet inte in i skallkaviteten och på bilderna kan man se att kontrastmedlet stannar senast vid den plats där hjärnans kärl passerar genom den hårda hjärnhinnan, dura mater. Att kontrastmedlet ej passerar in i skallkaviteten betyder att det inte finns någon blodcirkulation in i skallen och därmed ej heller in i hjärnan. Om fyndet är entydigt vid två på varandra följande men i tid separerade kontrastmedelsinjektioner anses hjärnans cirkulation upphävd även under tiden mellan dessa två bildtagningstillfällen <sup>2</sup>.

Från början gjordes konventionell angiografi med bildtagning på bladfilm i filmväxlare. Den tekniska utvecklingen under sent 1980-tal gjorde att bladfilmerna ersattes av bildförstärkare och digital registrering av bilden från bildförstärkaren. Denna tekniska utveckling ökade känsligheten för små variationer i bildens kontrast och farhågor uttrycktes att detta skulle göra det svårare att tolka bilderna då känsligheten skulle vara så hög att även mycket små och för diagnostiken betydelselösa mängder kontrast skulle kunna påvisas. Dessa farhågor visade sig emellertid överdrivna och digital bildregistrering är idag standard vid all konventionell angiografi.

När resultatet av undersökningen tolkas är det viktigt att säkerställa att det finns kontrastfyllnad av de artärer som tar sitt ursprung från arteria carotis externa, ”externakärlen”. Denna observation fordras för att säkerställa att injektionstekniken är korrekt, och att den upphävda hjärncirkulationen ej beror på en allmän cirkulationskollaps. Denna passus är viktig då den innebär en inbyggd kvalitetskontroll vid undersökningen som betyder att det går att göra en omedelbar uppskattning om undersökningens kvalitet; finns kontrast i externakärlen så är undersökningen också bedömlig avseende den intrakraniella cirkulationen <sup>2</sup>.

Nackdelen med konventionell angiografi som metod för att påvisa upphävd cirkulation i hjärnan är att metoden, som förr fanns etablerad på varje centrallasarett,

---

<sup>2</sup> Greitz T, Gordon E, Kolmodin G & Widen L: Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death

**Neuroradiology (1973) 5:13-19**

2010-08-20

idag blivit mindre allmänt förekommande och finns uppsatt enbart vid regionsjukhus och större länssjukhus. Vana och kunskap om hur angiografiska undersökningar skall genomföras och tolkas har därmed blivit mindre spridd. Emellertid innebär dagens spridning av interventionell teknik vid behandling av förträngningar i hjärtats kranskärl att angiografisk kompetens och utrustning återigen sprids utanför regionsjukhusen. En förväntad expansion av aktiv behandling vid stroke kommer sannolikt ytterligare förstärka denna trend.

### *Angiografi med datortomografi – CTA*

Datortomografi är en avbildningsmetod som bygger på röntgenstrålning men i stället för film, som är känslig för röntgenstrålning, användes digitala detektorer. Metoden har utvecklats lavinartat under de senaste 5 åren och har återtagit sin roll som förstahandmetod och användes vid nästan all akut neuroradiologisk diagnostik. Ökad datorkraft medför att metoden idag möjliggör undersökning av så stora volymer att det i efterhand går att rekonstruera det undersökta organet i tre dimensioner och till och med den fjärde tidsdimensionen kan nu avbildas.

Angiografisk avbildning, d.v.s. avbildning av hjärnans samtliga kärl, är en naturlig applikation av denna 3D teknik. CTA är den standardteknik som idag användes för att primärt utreda patienter med misstänkt pulsåderbräck och patienter med symptom på stroke. Den senare patientgruppen är mycket stor varför antalet CT angiografier som görs ökar kraftigt. Under 2009 genomfördes vid Neuroradiologiska kliniken Karolinska Universitetssjukhuset fler än 1 700 sådana undersökningar.

Vid CTA ges patienten en intravenös injektion av kontrastmedel, oftast i en perifer armven. Kontrastmedlet blandas med det till hjärtat återvändande blodet. Efter passage genom hjärtats högra del och lungkretsloppet pumpas kontrastmedelstillblandat blod av hjärtat ut i den stora kroppspulsådern, aorta, för vidare distribution till bland andra halsens kärl som förser hjärnan med syresatt blod. En viktig förutsättning för att kontrastmedlet på ett tillfredsställande sätt ska kunna visualisera hjärnans kärl är att det hålls väl samman i en "bolus". För detta är en hjärtverksamhet med tillfredsställande "cardiac output" en förutsättning. Saknas denna förutsättning sker en tilltagande utspädning av kontrastmedel i blodet och tidpunkten för ankomsten av kontrast till hjärnans kärl blir mindre precis och därmed svårare att upptäcka.

Bildtagningen vid datortomografi innebär en hög belastning på utrustningen och en mycket hög strålbekstrålning för patienten och i viss mån också personal. Det är därför viktigt att vid en CTA begränsa bildtagningen till att omfatta endast den tid då det finns kontrastmedel i kärnen. Det ligger därför i tekniken vid CTA att avvakta med att inleda bildtagningen till det ögonblick då kontrast kan upptäckas i arteria carotis interna strax under skallbasen. I teknikens begynnelse skattades tiden det tog från injektion till det att kontrast förväntade ankomma till skallbasen medan moderna datortomografer har en funktion där maskinen känner av när kontrast anländer till skallbasen och då med automatik startar bildtagningen – s.k. "bolus tracking",

2010-08-20

Bildtagning sker sedan med kontinuerlig registrering av en volym som avsöks simultant med mellan 8 och 64 detektorkanaler beroende på hur avancerad utrustningen är. När data insamlats behandlas denna i utrustningens dator och med hjälp av förutbestämda parametrar konstruerar utrustningen bilder av halsens, ansiktets och hjärnas kärl som på en arbetsstation kan visualiseras i 3D. Vid tolkningen av resultatet gäller samma kriterier som vid konventionell angiografi, med påvisande av kontrast i externakärlen men ej i hjärnans kärl.

## Litteraturgenomgång

Den första mer systematiska artikeln som rapporterade om användningen av CTA vid hjärndödsdiagnostik publicerades 1998 av Dupas et al<sup>3</sup>. De studerade 14 patienter som var kliniskt hjärndöda och jämförde resultaten med 11 friska kontroller. Diagnosen hjärndöd var bekräftad med iso-elektriskt EEG i 9 patienter och aortokraniell angiografi hos 7 patienter. Den teknik som användes vid CTA utgjordes av tre bildtagningar från nivån C2 till hjässan. Först en bildserie före kontrastinjektion, därefter upprepad bildtagning 20 respektive 60 sekunder efter injektionens start. Injektionshastigheten var 3 ml/sek och totalt 120 ml kontrast. Bildrekonstruktionen var relativt enkel med dåtidens teknik och inkluderade rekonstruktion av 10 mm tjocka snitt. Samma teknik användes för kontrollerna.

Hos kontrollerna sågs kontrastmedel i samtliga hjärnans kärl redan efter 20 sekunder. Hos de hjärndöda patienterna sågs aldrig någon kontrast i a. basilaris, a. cerebri posterior, a. pericallosa eller kortikala segment av något av hjärnans kärl. Hos enstaka patienter kunde a. cerebri media och a. cerebri anterior identifieras. Vid den senare bildtagningen, efter 60 sekunder, sågs alla artärer och vener hos kontrollerna medan det hos de hjärndöda patienterna aldrig påvisades någon kontrast i perifera kortikala grenar eller a. pericallosa. Viss fyllnad sågs hos några patienter i de större kärlen nära Circulus Willisi liksom i sinus sagittalis superior. Författarnas slutsats är att tekniken CTA är enkel att utföra utan fel och kan påvisa avsaknaden av blodflöde i hjärnan vid hjärndöd.

Användandet av CTA vid diagnostik av människans död har fortsatt och Frampas et al<sup>4</sup> har rapporterat om 105 patienter som alla vara kliniskt hjärndöda. Patienterna rekryterades prospektivt och CTA utfördes enligt ett protokoll som innebar tre tillfällen med bildtagning från en nivå i övre halsryggen (C1 –C2) till konvexiteten. Första bildsekvensen gjordes utan kontrastinjektion. Därefter injicerade 120 ml kontrastmedel med en jodkoncentration > 300mg/ml. En antecubal ven användes och en tryckspruta levererade kontrasten med en hastighet av 3 ml/s. Bildtagning startade 20 och 60 sekunder efter kontrastinjektionens begynnelse. Bildinsamlandet skedde

---

<sup>3</sup> Dupas B, et al: Diagnosis of Brain Death Using Two-Phase Spiral CT  
**AJNR 1998;19:641-647**

<sup>4</sup> Frampas et al: CT Angiography for Brain Death Diagnosis  
**AJNR 2009; 30:1566 – 1570**

2010-08-20

med snittjockleken 1 mm (pitch, 0,5-1) och 5 mm tjocka bilder rekonstruerades i axialplanet.

Syftet med Frampas studie var att validera ett protokoll för att bedöma CTA vid hjärndöd. Kontrastfyllnad i stora kärl bedömdes med hjälp av en jämförelse mellan bilder före och efter kontrast. Hos samtliga patienter kunde kontrast påvisas i de ytliga temporala artärerna redan 20 sek efter kontrastinjektion. Intrakraniellt bedömdes eventuell kontrast i följande kärl: a. pericallosa, a. cerebri media (kortikalt segment), v. cerebri interna samt v. Galeni magna. Samtliga kärl, utom v. Galeni magna är pariga kärl varför det betyder sammanlagt 7 observationspunkter. Endast 66 av de inkluderade 105 patienterna hade en sammanlagd score av "7", d.v.s. kontrast kunde ej påvisas i något av de undersökta kärlen. Detta medför en sensitivitet av 62,8 %.

Tio patienter med en score < 7 genomgick ytterligare en CTA och konventionell angiografi för att bekräfta diagnosen hjärndöd. Data saknades för ytterligare 7 patienter.

Frampas et al visade att om man istället använde endast 4 mätpunkter, a. cerebri media (kortikalt segment), v. cerebri interna bilateralt, uppfyllde 90 av patienterna kriteriet för hjärndöd och sensitiviteten steg till 87,7 %. Då samtliga patienter med klinisk diagnostik var diagnostiserade som hjärndöda säger den genomförda studien ingenting om specificiteten som ju något falskt förefaller vara 100 %.

I den relaterade artikeln av Frampas har den nya scoren räknats fram baklänges för att söka den kombination av mätpunkter som ger den högsta sensitiviteten givet en specificitet av 100 %. Undersökningen har ej använt någon form av kontrollmaterial.

I en vetenskaplig studie publicerad av Escudero et al<sup>5</sup> 2009 beskrivs en prospektiv observationell undersökning av 27 patienter som var kliniskt hjärndöda. CTA genomfördes med två serier omfattande området från aorta upp över vertex, Kontrastinjektion skedde i en armven med 80 ml kontrast injicerad med en hastighet av 3,5 ml/sek. Kontrastserien startades med hjälp av bolus tracking där ett förutbestämt tröskelvärde om 100 HU uppmätt i a. carotis interna användes för att starta bildtagning. Bilderna rekonstruerades i 3 D med kommersiellt tillgängliga mjukvaror såsom MIP (maximum intensity projection) och VR (volume rendering) använda tillsammans med bildrekonstruktion i flera plan. Bilderna analyserades avseende kontrast i externakärl respektive i hjärnans kärl i nivå med circulus Willisii, d.v.s. huvudstammarna av a. cerebri media och a. cerebri anterior.

Undersökningsresultatet blev en sensitivitet av 89 %. Tre patienter uppvisade hjärncirkulation. Två av dessa hade hjärnskador på grund av syrebrist och hade som ett led i behandlingen genomgått skallbensdekompression och detta förfarande förklarade det "falskt negativa" resultatet. Frånvaron av delar av skallbenet medförde att trycket inne i skallen inte längre kunde stiga okontrollerat och förhindra inflöde

---

<sup>5</sup> Escudero et al: Diagnosing Brain Death by CT perfusion and Multislice CT Angiography  
**Neurocrit Care 2009; 11:261-271**

2010-08-20

av blod i skullkaviteten. Hos en av dessa patienter visade CTA avsaknad av cirkulation i bakre skallgropen och diagnosen "brain stem death" ställdes. Patienten förklarades hjärndöd 48 timmar senare då EEG var isoelektriskt.

Studien inkluderar inget normalmaterial och fynden vid CTA har ej valideras med konventionell aortokraniell angiografi, vilken inte fanns tillgänglig. Metoden i studien varierar betänkligt mellan patienterna.

I en prospektiv observationell studie av Combes et al<sup>6</sup> undersöktes 43 patienter som alla var kliniskt hjärndöda enligt Fransk lag. CTA utfördes med tre bildtagningar, en utan kontrastmedel samt två 25 respektive 60 sekunder efter kontrastinjektionens början. Bildtagning omfattade från nivå C1 – C2 upp över vertex. Kontrastmedlet injicerades i en armven med en volym av 100 ml med jodkoncentration > 300 mg/ml. Injektionshastigheten var 4 ml/s. Bilderna som rekonstruerades var 7 mm tjocka och hade insamlats med en volymsregistrering med pitch 1, d.v.s. samma bordsförflyttning i mm som tjockleken av den bild som registreras.

Kriterierna för hjärndöd var påvisande av kontrast i de extrakraniella kärlen medan någon kontrast inte skulle kunna påvisas i de stora kärlen i och i nära anslutning till Circulus Willisii (a cerebri media, anterior samt posterior, a basilaris, v. cerebri interna och v. Galeni magna). Alla dessa kriterier skulle vara uppfyllda för att ställa diagnosen hjärndöd.

Alla patienterna genomgick konventionell angiografi. Denna utfördes emellertid ej med kateterteknik utan med en intravenös injektion i samma armven som användes vid CTA undersökningen. Kontrastinjektionen var 60 ml som injicerades med 15 ml/sek. Bildtagning gjordes i sidoprojektion enbart 5 – 60 sekunder efter injektionen. Beskrivningen är av en undersökningsmetod (intravenös digital subtraktionsangiografi) som ej längre används inom klinisk neuroradiologi då den anses alltför bristfällig med alltför dålig framställning av det intrakraniella kärlnätet. Inte helt oväntat kunde någon kontrast ej ses ovanför skallbasen hos någon av patienterna. De två metoderna som jämförts i denna studie är faktiskt samma undersökning men med två skilda bildtagningsmetoder, datortomografi respektive digital bildtagning med bildförstärkare. Den senare har en mycket lägre känslighet än datortomografi.

I denna studie beräknades känsligheten av CTA till 69,7 %. Hos 13 patienter påvisades kontrast i hjärnans kärl med hjälp av CTA.

De här ovan refererade vetenskapliga artiklarna är de mest aktuella och behandlar de största publicerade erfarenheterna. Ingen av dessa studier har studerat möjligheten av falskt positiva undersökningsresultat med CTA då inga på samma sätt studerat patienter som inte är kliniskt hjärndöda.

---

<sup>6</sup> Combes J-C, Chomel A, Ricolfi F, d'Athis P & Freysz M: Reliability of Computed Tomographic Angiography in the Diagnosis of Brain Death.

**Transplantation Proceedings 2007;39:16-20**

2010-08-20

Ett aktuellt uttalande, byggande på principer från EBM (evidensbaserad medicin), från American Academy of Neurology<sup>7</sup> bygger på en fördjupad analys av bland andra ovan citerade undersökningar. Det konstateras att det finns fem Klass IV och en Klass III studie kring CTA i diagnostiken av hjärndöd<sup>8</sup>. Gruppen bakom detta policyuttalande konstaterar att det inte går att med hjälp av någon av dessa studier bestämma förekomsten av falskt positiva undersökningar, således undersökningar som ej lyckas påvisa blodflöde i hjärnans kärl trots att patienten inte är hjärndöd. Den slutliga konklusionen är att det inte finns tillräckligt underlag för att rekommendera CTA vid diagnostik av hjärndöd. Man konstaterar vidare att alla undersökningsmetoder kräver kompetens hos den som gör en tolkning av undersökningsresultatet. Av de radiologiska metoderna är det endast konventionell aortokraniell angiografi som rekommenderas.

En publikation som generat intresse är en Kanadensisk expertrapport som redovisar ett konsensusuttalande från ett möte i Montreal i november 2006<sup>9</sup>. Mötet var arrangerat och sponsrat av Canadian Council for Donations and Transplantation. Bland de 17 deltagarna fanns flera framstående kanadensiska neuroradiologer, bland andra Dr Robert Willinsky från Toronto Western Hospital som jag också kontaktat för att få en kommentar till mötet.

Som utgångspunkt är det viktigt att konstatera att diagnostiken av hjärndöd i Canada inte är reglerad i lag eller i någon officiell provinsial eller federal förordning. Diagnostiken är helt upp till den enskilde läkaren att genomföra på ett som denne bedömer acceptabelt och säkert sätt. De rekommendationer som publicerats kan därför endast ses som just rekommendationer utan någon bindande betydelse. Utgångspunkten för mötet var att diskutera de svårigheter som uppkommit då de enda validerade metoderna, konventionell angiografi och nuklearmedicinsk undersökning, inte längre är allmänt tillgängliga. The Donation Committee of the Canadian Council for Donations and Transplantation sammankallade mötet ”to

---

<sup>7</sup> Wijdicks FM, Varelas PN, Gronseth GS & Greer DM: Evidence-based guidelines update: Determining brain death in adults

**Neurology 2010;74:1911-1918**

<sup>8</sup>

**Klass I: Starkt vetenskapligt underlag** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Klass II: Måttligt starkt vetenskapligt underlag** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Klass III: Begränsat vetenskapligt underlag** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Klass IV: Otillräckligt vetenskapligt underlag**

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

<sup>9</sup> Shemie SD, et al: Brain Blood Flow in the Neurological Determination of Death: Canadian Expert Report  
**Can. J. Neurol. Sci. 2008;35:140-145**



2010-08-20

review literature in this area and to discuss, evaluate and consider the validity of alternate tests.” Syftet kan alltså misstänkas var att diskutera om det finns alternativa metoder som kunde öka tillgången på organ för donation.

Beslutet att utnämna CTA till den rekommenderade undersökningsmetoden var ej grundat på någon analys av den vetenskapliga litteraturen utan baserat på ”expert neuroradiology consensus extrapolated from other forms of brain injury and cerebrovascular imaging” även om artikeln publicerad 2008 av Heran et al<sup>1</sup> anges som referens. I realiteten lutade man sig mot de erfarenheter som presenterades från Sunnybrook Medical Centre i Toronto, ett stort traumacentrum beläget i norra Toronto. Publikationen innehåller också rekommendationer om vilka kompetenskrav som kan ställas på den röntgenavdelning som utför undersökningen; spiraldatortomograf, röntgensjuksköterska med erfarenhet av metoden, samt att det är en specialistkompetent radiolog som gör tolkningen av undersökningen.

De båda artiklar som publicerats 2008 i Can. J. Neurol. Sci. har först publicerats som interna dokument hos Canadian Council for Donations and Transplantation och går att finna på deras hemsida [www.ccdt.ca](http://www.ccdt.ca) i versioner daterade 2006. Ett sådant förfarande betyder att objektiviteten av dessa rapporter måste ifrågasättas liksom det vetenskapliga oberoendet vid analysen.

### *Finns det falskt positiva undersökningar med CTA?*

De ovan citerade studierna har visat en varierande grad av falskt negativa undersökningar där sensitiviteten varierar mellan 62,8 – 89 %. Alla har förutsatt att det inte kan finnas några falskt positiva undersökningar och har, med undantag av Dupas, aldrig heller sökt efter sådana undersökningsresultat. Ingen har som kontrollmaterial undersökt patienter med bortfall av hjärnstamsreflexer men som ej varit hjärndöda<sup>7</sup>.

I en artikel publicerad 2009<sup>10</sup> beskrivs ett fall av falskt positiv CTA vid hjärndöd. Det gäller en 31 år gammal kvinna som insjuknar med huvudvärk. Två timmar efter symtomdebut är kvinnan okontaktbar och har en dilaterad höger pupill och en datortomografi (CT) avslöjar en subarachnoidalblödning. Knappt två timmar senare är patienten djupt medvetslös, har dilaterade pupiller som ej svarar på stimulering. En förnyad CT visar hjärnödem och en kompletterande CTA kan ej påvisa kontrast intrakraniellt. Då CTA inte är en formellt godkänd undersökning i diagnostiken av hjärndöd (i USA) görs knappt 10 timmar senare en transkranial dopplerundersökning som påvisar normalt blodflöde i vänster a. cerebri media, ett fynd som är oförenligt med diagnosen hjärndöd. Ett par timmar senare görs en nuklearmedicinsk undersökning som visar total frånvaro av blodflöde intrakraniellt. Patienten förklaras hjärndöd 16 timmar efter symtomdebut. Författarna understryker att CTA ej är validerad som metod att använda för att bekräfta hjärndöd.

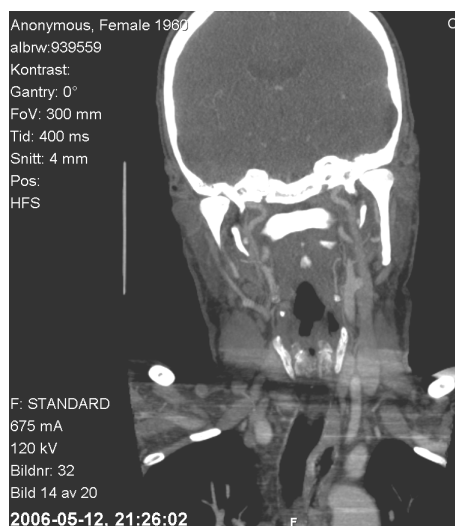
---

<sup>10</sup> Greer DM, Strozyk D: False Positive CT Angiography in Brain Death. *Neurocrit Care* 2009;11:272-275

2010-08-20

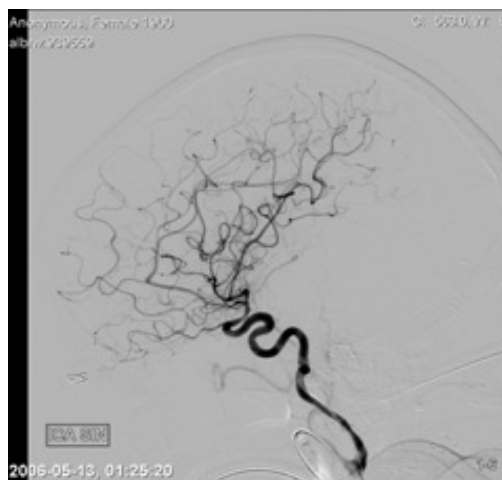
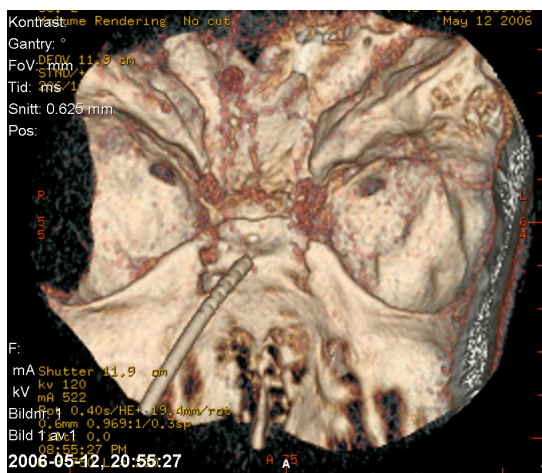
I en studie publicerad 2007<sup>11</sup> beskrivs hur 21 patienter som kliniskt var hjärndöda undersöktes med CTA. Undersökningen gjordes i medeltal inom 3 timmar efter klinisk diagnos. Den teknik som användes var den samma som användes av andra författare med 120 ml kontrast och bildtagning 20 respektive 60 sekunder efter injektion. Med kriteriet att ingen kontrast skulle kunna påvisas i något av hjärnans kärl blev det bara 11 patienter som kunde bekräftas vara hjärndöda, en sensitivitet av 52,4 %. Utöver den bristande känsligheten påpekar författarna andra nackdelar med CTA metoden. Den relativt höga kontrastdosen som krävs har potential att skada patientens njurar, ett organ särskilt attraktivt för transplantation. En annan nackdel är att det, på grund av den låga sensitiviteten med falskt negativa undersökningar som följd, kan krävas fler än en undersökning med CTA för att bekräfta diagnosens hjärndöd och detta kan, istället för att påskynda, i själva verket försena skörden av organ från en potentiell donator. Författarna påpekar vidare kravet på särskild kompetens och att kvaliteten på bedömningen blir lägre om radiologen är oerfaren.

Undertecknad har egen erfarenhet av ett fall som inträffade 2006, ett år då kliniken genomförde omkring 670 CTA undersökningar av hjärnans kärl. En 46 årig kvinna hade ett pulsåderbräck i bakre skallgropen där endovaskulär interventionell behandling misslyckades och patienten opererades akut. Två veckor senare klagar patienten över försämrad syn. Hon är vaken med GCS 15. CTA utförs med frågeställningen ”vasospasm?”. Undersökningen genomfördes enligt fastställt protokoll med ”bolus tracking”. Vid bildtagning kan någon kontrastfyllnad ej påvisas i någon av hjärnans större artärer medan det fanns kontrast i de centrala venerna. Det är uppenbart från bilderna att bildtagningen skett för sent, efter fasen med kontrastbolus. Det gick aldrig att utröna den tekniska orsaken till denna försening.



<sup>11</sup> Quesnel C, et al: Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death  
*Intensive Care Med* 2007;33:2129-2135

2010-08-20



Av bildmaterialet ovan ses i den första bilden god kontrastfyllnad i halsens artärer, kontrastmedel har således presenterats till hjärnans kärl på rätt sätt. I den andra bilden ses god fyllnad av de centrala venerna medan den tredje bilden är en 3 D rekonstruktion med användande av "volume rendering". I bilden ses inga större artärer, endast mindre kärl i anslutning till skullbasen. Den sista bilden visar konventionell angiografi av vänster a. carotis. Konventionell angiografi av hjärnans samtliga kärl visar att patienten har diskret kärlspasm. Efter medicinsk behandling skrivs patienten ut till hemmet och är ännu 2009 i sitt habitualtillstånd.

Hos denna patient blev det naturligtvis aldrig aktuellt att ens misstänka diagnosen hjärndöd då hon var fullt vaken. Emellertid visar undersökningen av denna patient att det är fullt möjligt att göra tekniskt fel vid genomförandet av en CTA på ett sådant sätt att de bilder som blir resultatet av bildbehandlingen i datorn ger sken av att det inte finns något blodflöde i någon av hjärnans större artärer. Ändå går det att använda det sedvanliga kriteriet på att undersökningen gjorts tekniskt korrekt, nämligen att det finns påvisbar kontrast i halsens artärer. Undersökningen gjordes av van personal på en klinik med mycket stor erfarenhet av undersökningsmetoden. Erfarenheten från denna enda patient har medfört att CTA inte får utföras på indikationen "upphävd intracerebral cirkulation?" vid Neuroradiologiska kliniken.

### **Diskussion**

Det viktigaste kriteriet för en undersökning som skall användas för att fastställa människans död där kliniska indirekta kriterier inte är tillfyllest, är att den inte får generera några falskt positiva resultat. Det finns få tillfällen inom medicinen där allmänhetens förtroende för läkaren måste vara lika absolut som vid diagnostik av människans död! Påvisandet av upphävd cirkulation i hjärnan, vilket i vissa specifika situationer blir aktuellt, är grannlaga och några misstag i diagnostiken, eller bara misstanken därom, får över huvud taget ej förekomma. Inte heller får behovet av organdonatorer påverka hur diagnostiken sker. Av dessa skäl måste de metoder som används ha en så hög specificitet och vara så väl validerade vid just denna indikation att resultatet i det enskilda fallet inte kan ifrågasättas.

2010-08-20

Diagnostik av upphävd intrakraniell cirkulation är svår. Generellt kan sägas att varje diagnostisk procedur som går ut på att det eftersökta resultatet är en avsaknad av en normal struktur eller företeelse kräver högsta möjliga sensitivitet och specificitet i metoden. Det är en helt annan sak att positivt påvisa förekomsten av en företeelse som normalt saknas. Utfallet av en metod som innebär att ett positivt resultat i själva verket är negativt, d.v.s. det positiva resultatet innebär att någonting inte kan påvisas, är naturligtvis mycket svårare att tolka än en metod som går ut på att påvisa en företeelse som normalt saknas. Jämför med svårigheterna att bekräfta mobiltelefoners eller kraftledningars ofarlighet.

För att en radiologisk metod skall kunna användas för att påvisa avsaknad av intrakraniell cirkulation och därmed total oåterkallelig hjärninfarkt måste metoden vara robust i det avseendet att den är tekniskt enkel, resultatet i alla väsentliga delar är oberoende av operatören samt att den är väl etablerad för andra indikationer så att den läkare som utför diagnostiken känner metodens begränsningar.

Den metod vi idag använder, konventionell angiografi, påvisar avsaknad av blodcirkulation i hjärnan. Metoden är relativt enkel och kvaliteten av dess resultat kan enkelt värderas genom att direkt på bilderna utvärdera om kontrast på ett adekvat sätt presenteras till halsdelen av de kärl som försörjer hjärnan. Konventionell angiografi innebär därför, även vid digital bildregistrering, en enkel process som väl låter sig kvalitetssäkras. Är bilderna rätt exponerade och de sedvanliga anatomiska detaljerna kan iaktas är undersökningen gjord på rätt sätt och avsaknaden av cirkulation i hjärnans kärl har validerats. Konventionell angiografi är också den enda radiologiska metod som vetenskapligt validerats vid indikationen misstänkt upphävd cirkulation i hjärnans kärl.

De angiografiska bilder som framställs efter en datortomografi eller en magnetkameraundersökning produceras av en avancerad mjukvara som ej helt lätt låter sig kontrolleras. Även om både CT och MR medger bedömning av cirkulation till de extrakraniella mjukdelarna kan många tekniska eller metodologiska fel och artefakter ge falska bilder vars avslöjande kräver stor erfarenhet, hög kompetens och förtrogenhet med metoden. Detta kräver en så omfattande och avancerad neuroradiologisk verksamhet att den i realiteten endast förekommer vid regionsjukhusen och vid större enstaka länssjukhus.

För att inte allmänhetens förtroende för sjukvården skall rubbas får inte ens misstanken om otillbörlig påverkan förekomma vid ett för individen så viktigt beslut som att fastställa människans död. Det är sannolikt så att de experter som i Montreal träffades 2006 kände sig helt oberoende av vem som stod för inbjudan och arrangemangen kring mötet men helt säkra kan man inte vara att det inte förekom en omedveten påverkan. En bidragande orsak till det relativt kategoriska uttalandet från expertgruppen är säkert att det röde sig om en rekommendation utan legala eller andra bindande konsekvenser. Hade det handlat om att producera en lagtext hade uttalandet sannolikt haft en annan form och sannolikt också ett annat innehåll. Emellertid kan vikten av ett oberoende av ovidkommande influenser inte överdrivas och det faktum att expertrapporten och litteraturoversikten först publiceras som

2010-08-20

interna dokument på hemsidan för Canadian Council for Donations and Transplantation bidrar inte till att höja trovärdigheten.

Efter denna detaljerade litteraturgenomgång är det min uppfattning, som uppenbarligen delas av American Academy of Neurology 2010<sup>7</sup>, att det inte finns tillräckligt vetenskapligt underlag för att betrakta angiografi med hjälp av datortomografi som en metod validerad för att fastställa människans död när sedvanliga indirekta kriterier är otillräckliga. Svaret på den inledande frågan blir således, enligt min uppfattning, – Nej.

Stockholm den 20 augusti 2010

Olof Flodmark  
Professor i Pediatrisk Neuroradiologi