

ETHIEK

Vaststellen van hersendood bij orgaandonatie

IS EEN EEG NOODZAKELIJK?

Erwin J.O. Kompanje, Jelle L. Epker, Yorick J. de Groot, Eelco F.M. Wijdicks en Mathieu van der Jagt

Het vaststellen van hersendood is een voorwaarde voor multi-orgaandonatie bij een beademde patiënt op de IC. De criteria voor hersendood verschillen internationaal. In sommige landen is hersenstamdood equivalent aan hersendood. In andere landen, waaronder Nederland, moet in aanvulling op de constatering van hersenstamdood ook een eeg worden verricht om cortex-activiteit uit te sluiten volgens de criteria van 'volledige hersendood'. Daarmee is echter niet bewezen dat er complete uitval is van alle hersenfuncties; de subcorticale hersenen worden bij het maken van een eeg immers niet onderzocht. Zoals vastgelegd door de Gezondheidsraad wordt hersendood uitgesloten door restactiviteit in de cortex, maar niet door persisterende subcorticale activiteit. Dit is conceptueel niet correct. De criteria voor hersenstamdood sluiten beter aan bij de praktijk dan de criteria voor volledige hersendood. Het maken van een eeg zou daarom geen verplichting meer moeten zijn bij het vaststellen van hersendood, net als in vele andere landen.

Het vaststellen van de hersendood van een patiënt is een voorwaarde voor multiorgaandonatie. Bij een patiënt met catastrofale hersenbeschadiging die op de IC beademd wordt, is hersendood geen vanzelfsprekende uitkomst. Artsen en naasten van patiënten zijn minder bereid de tijdrovende procedure voor vaststelling van de hersendood af te wachten. Zij kiezen daardoor mogelijk eerder voor het staken van de behandeling en zetten een eventuele donatieprocedure in na optreden van de dood door circulatiestilstand en niet na het vaststellen van hersendood.¹ Het aantal hersendode patiënten wordt steeds kleiner ten gevolge van primaire preventie – waarvoor minder vaak en minder ernstige hersenbloedingen en ernstige verkeersongevallen optreden – en betere behandeling van patiënten met hersenaandoeningen zoals een subarachnoidale bloeding of traumatisch schedelhersensletsel. Het is van belang om duidelijkheid te hebben over de definitie 'hersendood', met name in het kader van mogelijke orgaantransplantatie bij deze groep patiënten. Wanneer gesproken wordt over hersendood, onderscheidt men 2 concepten: 'hersenstamdood' en 'volledige hersendood'. Bij hersenstamdood zijn de functie van de hersenstam en het verlengde merg verloren gegaan. Bij 'volledige hersendood' moet er naast uitval van de hersenstamfuncties ook sprake zijn van uitval van de hersenschors.

In Nederland is afgesproken dat het concept 'volledige hersendood' wordt gebruikt. Die is vastgelegd, en daarmee ook wettelijk verankerd, in de hersendoodcriteria van de Gezondheidsraad.² Om te kunnen spreken van volledige hersendood is een iso-elektrisch eeg – een eeg waarbij geen activiteit van de cortex wordt gedetecteerd – een vereiste, al hebben diverse experts de laatste 40 jaar hun vraagtekens gezet bij deze eis.³⁻⁸ Het eeg vormt in veel landen – waaronder de helft van de landen in Europa – nog een vast onderdeel bij het vaststellen van de hersendood in het kader van donatieprocedures.⁹ In andere landen wordt het eeg slechts ter bevestiging bij hersenstamdood uitgevoerd en in sommige landen, waaronder de Verenigde Staten, is een iso-elektrisch eeg zelfs helemaal niet vereist.

In dit artikel geven wij argumenten om bij orgaandonatieprocedures het concept 'hersenstamdood' te hanteren in plaats van het concept 'volledige hersendood'.

Erasmus Medisch Centrum, afd. Intensive Care, Rotterdam.

Dr. E.J.O. Kompanje, klinisch ethicus en senior onderzoeker;

drs J.L. Epker, internist-intensivist; dr. M. van der Jagt, neuroloog-intensivist.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Anesthesiologie, Utrecht.

Dr. Y.J. de Groot, aios anesthesie.

Mayo Medical School, afd. Neurology-Neurosurgery Intensive Care, Rochester, Minnesota, Verenigde Staten.

Prof.dr. E.F.M. Wijdicks, neuroloog-intensivist.

Contactpersoon: dr. E.J.O. Kompanje

(e.j.o.kompanje@erasmusmc.nl).

HERSENSTAMDOOD VERSUS VOLLEDIGE HERSENDOOD

Wij zullen beargumenteren dat het concept 'hersenslamdood' ethisch en conceptueel aanvaardbaar is en dat het concept 'volledige hersendood' weliswaar volledigheid nastreeft maar dat feitelijk nooit helemaal kan waarmaken. Daartoe zullen wij beide concepten eerst verder toelichten.

Hersenslamdood Bij hersenslamdood is er volledig uitval van de functie van de hersenslam en het verlengde merg. Om hersenslamdood vast te stellen wordt daarom in sommige landen alleen gezocht naar bewijs voor irreversibele uitval van alle hersenslamfuncties. Dit bewijs wordt gevormd door observaties bij neurologisch onderzoek, zoals de afwezigheid van hersenslamreflexen en van spontane ademhaling. Het argument om hersenslamdood als criterium te nemen voor 'dood van de mens', is dat de hersenen alleen kunnen functioneren in combinatie met de hersenslam en het verlengde merg. Irreversibel verlies van de stamfuncties maakt effectieve hersenactiviteit onmogelijk. De functie van de hersenen als geheel en daarmee ook het bewustzijn, is dan volledig verloren en herstel is in deze situatie uitgesloten. Voor de constatering 'hersenslamdood', is de aan- of afwezigheid van elektrische activiteit in de hersenschors niet van belang.

Een functioneel intacte hersenslam is een *conditio sine qua non* voor een intact bewustzijn. In veel landen is om deze reden onomstotelijk bewijs van hersenslamdood op basis van klinische testen, dus zonder de noodzaak van het maken van een eeg, afdoende om patiënten dood te verklaren en eventueel over te gaan tot orgaandonatie.^{2,10}

Volledige hersendood Bij 'volledige hersendood', wordt de vermeende volledige biologische dood van het orgaan hersenen vastgesteld. Het vaststellen van volledige hersendood berust op 3 pijlers: (a) prealabele voorwaarden, zoals de afwezigheid van hypothermie en intoxicatie die het klinisch beeld zouden kunnen verklaren; (b) neurologisch onderzoek naar de hersenslamreflexen en de diepte van het coma; (c) aanvullend onderzoek met een eeg en een apneutest.

Bij neurologisch onderzoek moet men zeker zijn dat er geen verstoringen zijn die de klinische toestand van patiënt kunnen beïnvloeden, zoals resteffecten van eerder toegediende sedativa of metabole ontregelingen. Als bij onderzoek blijkt dat de patiënt in diep coma is met afwezige hersenslamreacties inclusief apneu, en de verklaring van een dergelijke toestand bekend en afdoende is, dan is er geen enkele kans op herstel. Er is dan geen reden om aan te nemen dat er nog enige bewuste waarneming door patiënt mogelijk is.

Aanvullend onderzoek met een eeg is, in tegenstelling tot bij hersenslamdood, van belang bij volledige hersendood. De aanwezigheid van elektrische activiteit in de hersen-

schors zal 'leven' markeren, ook al is er onomstotelijk bewijs dat de hersenslam en het verlengde merg permanent hun functie verloren hebben. Even stellig wijst afwezigheid van die elektrische activiteit op 'dood' van de mens.

BEPERKINGEN VAN HET EEG

Begrip over de waarde en tekortkomingen van het eeg-onderzoek is van belang in de discussie over de verschillende concepten van hersendood.

Het oppervlakte-eeg meet de activiteit van de neuronen in de buitenste laag van de cortex. Dendrieten die dieper in de cortex en in de sulci liggen, worden niet bereikt. Derhalve is een iso-elektrisch eeg geen sluitend bewijs dat de cortexfunctie als geheel is verloren, of dat boven het niveau van de hersenslam de volledige hersendood is ingetreden. Daarvoor is uitsluiting van neuronale elektrische activiteit in diepere lagen van de hersenen vereist. De bevindingen op een eeg kunnen ook op een andere manier tot verkeerde conclusies leiden. In een literatuurstudie werden 147 patiënten beschreven waarbij alle hersenslamreflexen en spontane ademhaling afwezig waren, terwijl het eeg nog corticale activiteit liet zien.⁴ Al deze patiënten kregen, ondanks optimale behandeling, binnen enkele dagen een circulatiestilstand. 16 patiënten met nog aanwezige hersenslamreflexen en spontane ademhaling maar met een iso-elektrisch eeg bleven in leven.⁷ Dit laatste is ook in andere studies gevonden bij patiënten in een vegetatieve toestand – vroeger het 'apallisch syndroom' genoemd.¹¹

Resterende activiteit op het eeg is ook herhaaldelijk beschreven bij patiënten met ernstig supratentorieel hersenletsel en secundaire inklemming met hersenslamcompressie, en bij patiënten met primaire hersenslamletsels met afwezigheid van hersenslamreflexen.^{4,7} Bij deze patiënten zou op basis van die gegevens toch verwacht kunnen worden dat er ondanks de aanwezigheid van eeg-activiteit sprake is van een niet-functionerende dan wel dode hersenslam.

De prognose van een patiënt met hersenslamdood is infaust. In de lekenpers wordt weleens melding gemaakt van wakker geworden 'hersendode' patiënten. Deze berichten berusten zonder uitzondering op verkeerde interpretatie van de geldende terminologie en consensuscriteria voor hersenslamdood.^{12,13}

Er zijn geen patiëntbeschrijvingen bekend met langdurige overleving na vaststelling van de hersenslamdood. Zelfs in Japan is dit niet het geval, hoewel patiënten daar na formele vaststelling van de hersendood langdurig zijn doorbehandeld op IC's.¹⁴ Tot 2009 werd een hersendode patiënt daar namelijk volgens de wet alleen als dood beschouwd indien er orgaandonatie werd verricht.

HOE VOLLEDIG IS DE HERSENDOOD?

Het betrouwbaar vaststellen van volledige hersendood is, gezien het voorgaande, niet mogelijk met een eeg. Immers, het eeg-onderzoek meet enkel activiteit in de buitenste laag van de hersenschors en kan dus geenszins bewijzen dat neuronale activiteit in alledelen van de hersenen afwezig is.

Subcorticale activiteit Bij circa 25% van de volledige hersendode patiënten – dus patiënten bij wie het eeg geen activiteit liet zien – bleek bij nader onderzoek dat functies van onder andere de hypothalamus en het diencephalon nog intact waren.^{15,16} Dat subcorticale hersendelen zoals de hypothalamus kunnen functioneren zonder dat het eeg restactiviteit vertoont, blijkt uit post-mortaal onderzoek bij hersendode patiënten. Daarbij vond men aanwijzingen dat delen van de subcorticale hersenen microscopisch niet afwijkend waren, wat een argument is tegen de celdood van deze structuren.¹⁷

Voorstanders van het concept ‘volledige hersendood’ zullen argumenten moeten geven waarom persisterende cortexactiviteit wél van belang is, maar persisterende hypothalamusactiviteit niet.

In 1996 stelde de Gezondheidsraad: ‘het EEG [is] als aanvullend onderzoek noodzakelijk, omdat als alle hersenstamfuncties zijn uitgevallen, de functies van de grote hersenen zich aan de klinische waarneming onttrekken. De commissie is zich ervan bewust dat het ontbreken van elektrische activiteit in het EEG niet uitsluit dat cellen of groepen cellen in diepere hersenstructuren nog elektrische activiteit kunnen vertonen of dat bij sommige patiënten cellen in de hypothalamus en neurohypofyse endocrien actief kunnen zijn. Zij meent echter dat deze verschijnselen geen verband houden met de voor het mens-zijn kenmerkende, hogere functies van de hersenen of met de essentiële intermediaire of ondersteunende functies.’³

Nieuwe inzichten In 2004 bleek uit onderzoek echter dat de hypothalamus betrokken is bij vele hogere hersenfuncties. De onderzoekers stelden daarom dat het concept ‘volledige hersendood’ moeilijk te verdedigen is als delen van de hypothalamus nog actief zijn.¹⁸

Volgens de huidige inzichten is hersenstamdood niet compatibel met enige vorm van intact bewustzijn of zelfs de geringste kans op herstel ervan. Het lijkt daarom onjuist om bij patiënten zonder hersenstamfunctie maar met enige restactiviteit op het eeg van de hersenschors niet te mogen spreken van ‘hersendood’.^{4,19} Bovendien is dit tegenstrijdig met de opvatting dat hersendelen die hormonen uitscheiden en die mogelijk bijdragen aan hogere hersenfuncties niet meewegen in het oordeel ‘leven’ of ‘dood’.

PUBLIEKE OPINIE

Toestemming voor orgaandonatie vereist het vertrouwen van naasten van de patiënt in de juistheid van de vaststelling van de dood. Dit geldt met name bij patiënten bij wie de dood wordt vastgesteld onder bijzondere omstandigheden, namelijk tijdens mechanische beademing en bij intacte bloedcirculatie. Dit werd in oktober 2011 weer benadrukt door de casus van Carina Melchior in Århus, Denemarken. Deze verondersteld ‘hersendode’ jonge vrouw ontwaakte en herstelde.

Zal het vertrouwen kleiner worden als het eeg geen deel meer uitmaakt van de determinatie? Wij denken van niet. Uit onderzoek blijkt dat naasten van een patiënt juist overtuigd werden wanneer zij zagen dat, wanneer de arts de patiënt onderzocht ter vaststelling van hersendood, de ademhaling tijdens de apneustest afwezig was en dat er geen reactie volgde op pijnprikkels. Deze observaties droegen meer bij aan het vertrouwen dan aanvullend technisch onderzoek, zoals het eeg.²⁰ Dit is deels te verklaren door het beperkte begrip van het begrip ‘hersendood’ onder het lekenpubliek.²¹

HERSENSTAMDODOCRITERIA IMPLEMENTEREN

Wij stellen voor om in Nederland het concept ‘hersenstamdood’ na te leven in plaats van het huidige concept ‘volledige hersendood’. Dit zal ook consequenties hebben voor de gang van zaken rondom orgaandonatie.

Aangezien zorgvuldigheid bij de vaststelling van elke vorm van hersendood en het behoud van het vertrouwen van patiënten en hun naasten cruciaal zijn, zal wijziging van deze afspraken goed beargumenteerd moeten plaatsvinden. Daarvoor zijn in ieder geval de volgende 2 zaken essentieel: (a) nationale consensus binnen medische beroepsverenigingen en (b) goede voorlichting van de samenleving en de beroepsgroep, waarbij het belangrijk is om duidelijk te maken dat de wijziging berust op medisch-wetenschappelijke inzichten, en niet op een achterliggende wens om meer orgaandonoren te verkrijgen.

CONCLUSIE

Afwezigheid van activiteit op een eeg leidt in combinatie met uitgevallen hersenstamreflexen en ademhaling tot de constatering ‘volledige hersendood’. Zelfs al is er volgens de Nederlandse hersendoodcriteria sprake van volledige hersendood, dan nog kan niet met zekerheid worden gezegd dat er complete uitval is van alle hersenfuncties en neuronale activiteit in de hersenen. Aanwezigheid van corticale activiteit op een eeg sluit volledige hersendood uit, maar persisterende hypothalamusfunctie niet. Dit is conceptueel niet correct.

Het vaststellen van ‘hersenstamdood’ sluit beter aan bij de praktijk dan het vaststellen van ‘volledige hersen-

dood'. Het eeg zou in Nederland, net als in vele andere landen, geen verplichting meer moeten zijn bij het vaststellen van hersendood.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 21 augustus 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6444

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/PERSPECTIEF**

LITERATUUR

- 1 Kompanje EJ, De Groot YJ, Bakker J. Is organ donation from brain dead donors reaching an inescapable and desirable nadir? *Transplantation*. 2011;91:1177-80.
- 2 Gezondheidsraad: Commissie Hersendoodcriteria. Hersendoodcriteria. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/19
- 3 Pallis G. Prognostic value of brainstem lesion. *Lancet*. 1981;1:379.
- 4 Pallis C, MacGillivray B. Brain death and the EEG. *Lancet*. 1980;316:1085-87.
- 5 Pallis C, Harley DH. ABC of brainstem death. London, BMJ Publishing Group, 1996
- 6 Grigg MM, Kelly MA, Ceesia GG, Ghobrial MW, Ross ER. Electroencephalographic activity after brain death. *Arch Neurol*. 1987;44:948-54.
- 7 Gaches J, Caliskan F, Findji F. A contribution to the study of irreversible coma and cerebral death (study of 71 cases). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970;29:531.
- 8 Wijdicks EF. The case against confirmatory testst for determining brain death in adults. *Neurology*. 2010;75:77-83.
- 9 Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58:20-5.
- 10 Gardiner D, Shemie S, Manara A, Opdam H. International perspective on the diagnosis of death. *Br J Anaesth*. 2012;108:i14-28 .
- 11 Ingvar DH, Brun A, Johansson L, Samuelsson SM. Survival after severe cerebral anoxia with destruction of the cerebral cortex: the apallic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;315:184-214.
- 12 Wijdicks EF. Pitfalls and slip-ups in brain death determination. *Neurol Res*. 2013;35:169-73.
- 13 Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer CM. There is no reversible brain death. *Crit Care Med*. 2011;39:2204-5.
- 14 Arita K, Uozumi T, Oki S, et al. The function of the hypothalamo-pituitary axis in brain ded patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;123:64-75.
- 15 Maruya J, Nishimaki K, Suzuki H, Fujita Y, Minakawa T. Prolonged somatic survival of clinically brain-dead adult patient. *Neurol Med Chir* 2008; 48: 114-7
- 16 Sugimoto T, Sakano T, Kinoshita Y, et al. Morphological and functional alterations of the hypothalamic-pituitary system in brain death with long-term bodily living. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115:31-6.
- 17 Wijdicks EF, Pfeifer EA. Neuropathology of brain death in the modern transplant era. *Neurology*. 2008;70:1234-7.
- 18 Swaab DF. Brain death and 'dead' neurons. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, redacteuren. *Handbook of clinical neurology, The human hypothalamus: basic and clinical aspects. Part II: Neuropathology of the human hypothalamus and adjacent brain structures*. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 391-8.
- 19 President's Council on Bioethics. *Controversies in the determination of death. A White paper of the President's Council on Bioethics*. Washington DC, December 2008
- 20 Kompanje EJ, De Groot YJ, Bakker J, IJzermans JN. A national multi-center trial on family-presence during brain death determination: the FABRA study. *Neurocrit Care*. 2012;17:301-8.
- 21 Daoust A, racine E. Depictions of 'brain death' in the media: medical and ethical implications. *J Med Ethics*. 2013 (epub) .