

ORIGINALARBEIT

Apparative Zusatzverfahren bei der Hirntoddiagnostik

Ein Vergleich von SEP, AEP, EEG, TCD und CT-Angiographie

Stefan Welschehold, Stephan Boor, Katharina Reuland, Frank Thömke, Thomas Kerz, André Reuland, Christian Beyer, Martin Gartenschläger, Wolfgang Wagner, Alf Giese, Wibke Müller-Forell

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die apparativen Zusatzuntersuchungen bei der Hirntoddiagnostik werden kontrovers diskutiert. Die intraarterielle Angiographie ist international der Goldstandard, kann in Deutschland allerdings nur bei einer therapeutischen Option durchgeführt werden. Als apparative Verfahren sind im Rahmen der Hirntoddiagnostik (HTD) in Deutschland die somatosensibel evozierten Potenziale, akustisch evozierten Potenziale, Hirnperfusionsszintigraphie, Doppler-Sonographie und die EEG (Elektroenzephalographie) zugelassen. Neben den bisher etablierten apparativen Verfahren gewinnt die CT-Angiographie (CT-A) zunehmend an Bedeutung.

Methode: Prospektive monozentrische Studie von 2008 bis 2011 an 71 konsekutiven Patienten, bei denen nach Feststellung der klinischen Ausfallsymptome akustisch evozierte Potenziale (AEP), somatosensibel evozierte Potenziale (SEP), Elektroenzephalographie, transkranielle Doppler-Sonographie (TCD) und eine CT-A durchgeführt wurden.

Ergebnisse: Die Validität der CT-A zur Bestätigung des Hirntodes betrug 94 %, die Validität des EEG 94 %, des TCD 92 %, der SEP 82 % und der AEP 2 %. Ein übereinstimmender Befund von klinischer Untersuchung, EEG, TCD und CT-A fand sich bei 61 der 71 Patienten (86 %). Bei keinem der Patienten bestand ein Zweifel an der Diagnose Hirntod.

Schlussfolgerung: Im Rahmen dieser Studie wurde bei 14 % ein diskordanter apparativer Befund festgestellt, der die Interpretation eines erfahrenen Untersuchers bedurfte. Insbesondere die Perfusionsverfahren können bei großen Schädeldachdefekten, Schädelfrakturen oder Liquorableitungen falschpositive Befunde liefern. In diesen Fällen sollten elektrophysiologische Verfahren oder die erneute klinische Untersuchung im Verlauf bevorzugt werden. Die CT-A ist ein neueres Verfahren, das mit hoher Zuverlässigkeit den zerebralen Zirkulationsstillstand nachweisen kann und sollte daher in den deutschen Richtlinien zur Hirntoddiagnostik aufgenommen werden.

► Zitierweise

Welschehold S, Boor S, Reuland K, Thömke F, Kerz T, Reuland A, Beyer C, Gartenschläger M, Wagner W, Giese A, Müller-Forell W: Technical aids in the diagnosis of brain death—a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(39): 624–30.
DOI: 10.3238/arztebl.2012.0624

Asklepios Klinik Weißenfels, Unfallklinik, Sektion Neurotraumatologie und Neurochirurgie:
Dr. med. M. A. Welschehold, Dr. med. K. Reuland

Universitätsmedizin Mainz, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik: Dr. med. M. A. Welschehold, Dr. med. Á. Reuland, Dr. med. Kerz, Dr. med. Beyer, Prof. Dr. med. Wagner, Prof. Dr. med. Giese

Universitätsmedizin Mainz, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Institut für Neuroradiologie:
Dr. med. Boor, Prof. Dr. med. Müller-Forell

Universitätsmedizin Mainz, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Klinik und Poliklinik für Neurologie: Prof. Dr. med. Thömke

Universitätsmedizin Mainz, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin: Dr. med. Gartenschläger

Die Voraussetzungen und das Prozedere zur Feststellung des Hirntodes sind in Deutschland durch die im Jahr 1998 veröffentlichte Richtlinie der Bundesärztekammer verbindlich geregelt (1). Die Feststellung der ausgefallenen Hirnfunktionen erfolgt durch eine klinische Untersuchung durch zwei unabhängige Untersucher, die ein tiefes Koma, den Ausfall der Hirnstammreflexe (Pupillen mittelweit bis weit, Ausfall von Lichtreaktion, Korneal-, Husten-, Oculocephalreflex, keine Reaktion auf Trigemini-Schmerzreize) und den Ausfall der Spontanatmung nachweisen müssen. Darüber hinaus wird zur Feststellung des Hirntodes der Nachweis der Irreversibilität der klinischen Ausfallsymptome gefordert, der entweder über eine apparative Zusatzuntersuchung oder aber einen zeitversetzten zweiten klinischen Untersuchungsgang (nach 12, 24 oder 72 Stunden) erfolgt. Bei bestimmten Patientengruppen sind apparative Zusatzuntersuchungen verpflichtend, so kann beispielsweise bei primär-infratentoriellen Läsionen der Hirntod nicht durch alleinige Verlaufsbeobachtung der klinischen Ausfallsymptome, sondern nur durch den zusätzlichen Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes oder des Ausfalls der elektrischen Großhirnaktivität (Null-Linien-EEG) nachgewiesen werden (1).

In der aktuellen internationalen Literatur wird der Stellenwert der apparativen Zusatzuntersuchungen im Rahmen der Hirntoddiagnostik (HTD) kontrovers diskutiert. Während einige Autoren den Sinn der apparativen Verfahren infrage stellen (2), fordern andere, den Perfusionsverfahren mehr Bedeutung einzuräumen (3). Da die intraarterielle Angiographie der hirnersorgenden Gefäße zum Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes in Deutschland als invasive und potenziell komplikationsbelastete Maßnahme nur bei einer möglichen therapeutischen Konsequenz durchgeführt werden kann, steht das Verfahren, welches als „Goldstandard“ zitiert wird, de facto nicht zur Verfügung (1, e1–e5). Somit kann die fehlende Durchblutung des Gehirns nur durch die transkranielle Doppler-Sonographie der Hirngefäße (TCD) oder die Hirnperfusionsszintigraphie nachgewiesen werden. Weitere in Deutschland zugelassene apparative Verfahren sind elektrophysiologische Untersuchungen zum Nachweis der ausgefallenen hirneigenen elektrischen Aktivität, wobei das Elektroenzephalogramm (EEG) uneinge-

KASTEN

CT-Angiographie (CT-A) Durchführungs- und Auswertungsprotokoll

- **Voraussetzungen**

Abgeschlossene und protokollierte Feststellung der klinischen Ausfallsymptome; mittlerer arterieller Blutdruck über 60 mmHg.

- **Nativ-Scan**

Gantry parallel zur Orbitomeatallinie gekippt. Folgender Spiral-Scan von Schädelbasis bis Vertex 120 kV, 170 mA. Rekonstruierte axiale Bilder in 5 mm-Schichtdicke.

- **CT-A**

Bolus-Applikation von 65 mL Imeron 400 (Bracco Imaging, Konstanz, Germany), gefolgt von 30 mL isotonischer Kochsalzlösung durch eine Druckinfusionsspritze in eine venöse Verweilkanüle oder einen zentralen Venenkatheter. Förderrate 3,5 mL/Sek. Automatischer Start des Spiral-Scan von HWK 6 bis Vertex über Bolus-Tracking 5 Sekunden nachdem in der A. carotis communis eine Kontrastierung von mindestens 150 Hounsfield Einheiten (HU) erreicht waren; 120 kV 200 mA. Rekonstruierte axiale Bilder in 2 mm-Schichtdicke.

- **Beurteilung**

Eine fehlende Kontrastierung der A. basilaris, beider M4-Segmente der Aa. cerebri mediae, der A3-Abschnitte der Aa. cerebri anteriores, der P2-Abschnitte der Aa. cerebri posteriores, bei erhaltener Kontrastierung beider Aa. carotis communes, der Aa. carotis externae und ihrer Äste, insbesondere der Aa. temporalis superficialis (Darstellung der korrekten Kontrastmittelapplikation) wird als Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes gewertet.

schränkt, die somatosensibel evozierten Potenziale (SEP) und die akustisch evozierten Potenziale (AEP) hingegen nur mit Einschränkungen angewandt werden können. Für sämtliche Verfahren gilt, dass diese nicht in jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen.

Nach Auskunft der Deutschen Stiftung Organtransplantation erfolgten im Jahr 2010 insgesamt 26 % aller Fälle abgeschlossener HTD an Kliniken ohne neurologische oder neurochirurgische Abteilung. Der Anteil der Untersuchungen, die durch einen externen Konsiliararzt durchgeführt wurden, lag in diesen Krankenhäusern bei 53 % (e6). Die Zahlen unterstreichen die Annahme, dass bei einer nicht unerheblichen Zahl von potenziellen Organspendern ein hoher organisatorischer Aufwand betrieben werden muss, um eine HTD abschließen zu können, was zu zeitlichen Verzögerungen der HTD führen kann.

Neben den bisher etablierten und anerkannten Verfahren zum Nachweis des intrakraniellen Perfusionsstillstandes hat in den letzten Jahren die CT-Angiographie (CT-A) zunehmend an Bedeutung bei der HTD gewonnen und wurde bereits in vielen Ländern (unter anderem Österreich, Schweiz, Frankreich, Kanada) zugelassen (e7, e8). Die weitgehend flächendeckende Verfügbarkeit der CT-A, die einfache Anwendbarkeit sowie die hohe Auflösung des Verfahrens machen die CT-A zu einer Methode, die sich als weiteres Verfahren im Rahmen der HTD anbietet.

Mit dieser Studie soll der Stellenwert der unterschiedlichen Verfahren im Rahmen der HTD dargestellt, Informationen zur Wahl der zur Verfügung stehenden Verfahren gewonnen und die Ergebnisse der CT-A mit den anderen Verfahren verglichen werden. Eine vergleichbare Studie unter Berücksichtigung der CT-A wurde nach Kenntnis der Autoren bisher nicht publiziert.

Methodik

Zwischen Februar 2008 und Dezember 2011 wurden an der Klinik der Autoren prospektiv 71 Patienten im Alter zwischen 18 und 88 Jahren (Mittelwert: 55 Jahre, +/- 18 Jahre) untersucht, bei denen die klinischen Zeichen des Hirntodes durch zwei Untersucher festgestellt worden waren. Bei allen Patienten wurde ein EEG, TCD, SEP und AEP sowie nach Zustimmung durch die Angehörigen eine CT-A durchgeführt. Für die Studie liegt ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission vor. Die Durchführung und Auswertung der in Deutschland zum Nachweis der Irreversibilität etablierten Verfahren erfolgte nach den Richtlinien der Bundesärztekammer.

Zur CT-A wurde ein 32-Zeilen-CT-Gerät (Aquilion, Toshiba, Japan) verwendet. Das Untersuchungsprotokoll ist im *Kasten* dargestellt. Der zerebrale Zirkulationsstillstand galt als bestätigt, wenn in der CT-A (arterielle Phase) in den terminalen Gefäßen des Kortex (Segmente: MCA-M4, ACA-A3, PCA-P2) und in der A. basilaris keine Kontrastmittelaufnahme nachweisbar war.

Ergebnisse

Die Details über die zugrundeliegenden Erkrankungen der 71 Patienten sind der *Tabelle 1* zu entnehmen. In allen Fällen wurde der Hirntod durch eine klinische Untersuchung von zwei unabhängigen Untersuchern und eine oder mehrere apparative Zusatzuntersuchungen bestätigt.

Bei 58 der 59 Patienten mit supratentorieller Hirnschädigung konnte mit den SEP die Irreversibilität der ausgefallenen Hirnfunktionen nachgewiesen und somit der Hirntod diagnostiziert werden. Bei einem Patienten war in den SEP noch eine positive Antwort über dem Hirnstamm beziehungsweise der oberen HWS vorhanden, was mit einem positiven Restfluss im TCD und in der CT-A korre-

TABELLE 1

Zugrundeliegende Erkrankungen der im Hirntod verstorbenen Patienten

Subarachnoidalblutung	21
Intrazerebrale Blutung	20
Schädel-Hirn-Trauma	19
Kleinhirnblutung/Hirnstammlutung	7
Hypoxie	2
maligner Mediainfarkt	1
Basilaristhrombose	1

lierte. In der am folgenden Tag nochmals durchgeführten Diagnostik waren dann alle erhobenen Befunde mit dem Hirntod zu vereinbaren.

Hingegen war in den AEP nur bei einem der 59 Patienten zum Zeitpunkt des Vorliegens der klinischen Hirntodkriterien noch eine Welle I beziehungsweise I und II abzuleiten, während bei den übrigen 58 Patienten beidseits keine Potenziale mehr nachweisbar waren. Bei 18 Patienten war durch den konsekutiven Verlust der AEPs im Behandlungsverlauf, also bei Vorliegen einer Voruntersuchung zum Zeitpunkt der noch nicht eingetretenen klinischen Hirntodzeichen, die apparative Bestätigung der Irreversibilität der Symptome möglich. Die Validität der AEP beträgt damit unter Berücksichtigung vorhandener Voruntersuchungen 32 %, bei erstmaliger Ableitung bei vorliegenden klinischen Hirntodzeichen dagegen nur 2 %.

Bei vier der 71 Patienten war das abgeleitete EEG durch Artefakte nicht interpretierbar. Alle anderen Patienten zeigten keine hirneigene elektrische Aktivität (Validität des EEG: 94 %).

Bei 65 Patienten zeigte sich im TCD ein hirntod-typisches Flussprofil mit entweder früh-systolischen Spitzen oder Pendelfluss. In zwei Fällen war kein suffizientes

Schallfenster vorhanden, so dass eine Beurteilung der intrakraniellen Flussverhältnisse nicht möglich war. In vier weiteren Fällen zeigte sich noch ein residuelles Flussprofil, das nach den Richtlinien der BÄK nicht den zerebralen Zirkulationsstillstand bestätigte (Validität des Doppler: 92 %). Bei drei dieser Fälle bestanden große Kraniotomie-defekte, im vierten Fall Kalottenfrakturen nach schwerem Schädelhirntrauma.

Bei 67 der 71 Patienten zeigte die CT-A einen zerebralen Zirkulationsstillstand (Validität der CT-A: 94 %).

Bei 49 der 71 Patienten kam es in der CT-A zu einem Abbruch der Kontrastmittelfüllung unterhalb oder in Höhe der Schädelbasis. In 18 Fällen war noch eine residuelle Füllung einzelner oder mehrerer proximaler Gefäßabschnitte erkennbar (M1, A1, V4-Segmente) (Abbildung 1).

In den übrigen vier Fällen kam es bei jeweils zwei Patienten zu einer Füllung von einem oder mehreren hirnvorsorgender Gefäße bis in die Peripherie, was gemäß dem CT-A-Protokoll als nicht vereinbar mit dem zerebralen Zirkulationsstillstand gewertet wurde. Beide Patienten mit nachweisbarem Kontrastmittelfluss in mehreren Gefäßen bis in die Peripherie hatten große Kraniektomiedefekte und im Doppler ein residuelles Flussprofil, was ebenfalls nicht mit einem zerebralen Zirkulationsstillstand vereinbar war (Abbildung 2). Das EEG und die SEP zeigten jedoch keine hirneigene elektrische Aktivität. Bei einem dieser Patienten wurde am Folgetag nochmals eine CT-A und ein Doppleruntersuchung durchgeführt. Beide Untersuchungen konnten dann den Perfusionsstillstand nachweisen.

Bei 61 der 71 Patienten (86 %) zeigten sowohl EEG, TCD und CT-A übereinstimmend einen mit der Diagnose Hirntod entsprechenden Befund.

Diskussion

Das ideale Verfahren zur Bestätigung des Hirntodes sollte flächendeckend verfügbar, einfach durchzuführen, unabhängig vom Untersucher und von Medikamenteneffekten und mit geringem Aufwand bevorzugt am Krankenbett durchzuführen sein sowie eine möglichst hohe Sensitivität

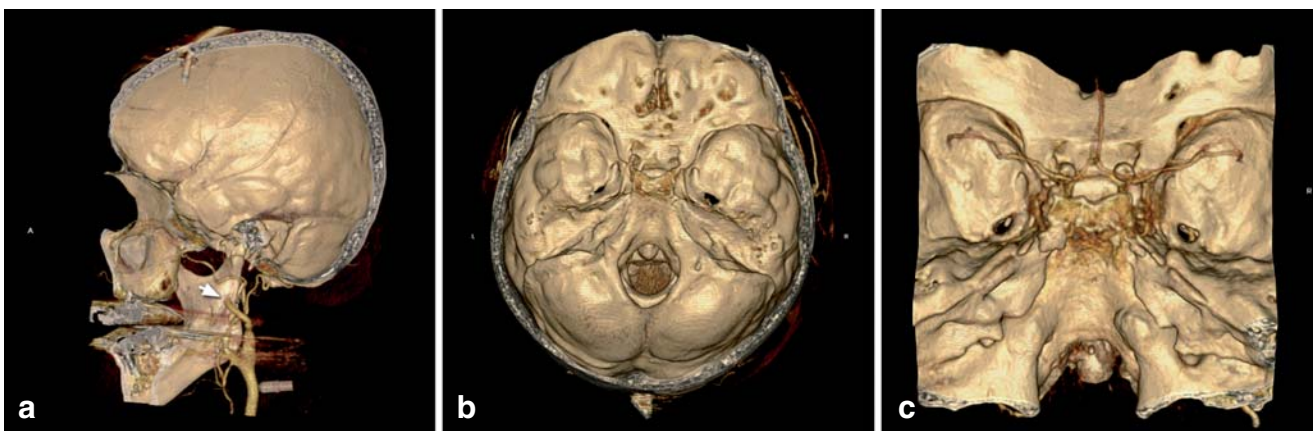


Abbildung 1: Typische CT-A Befunde bei eingetretenem Hirntod: Kontrastmittelstopp unterhalb der Schädelbasis im Bereich der A. carotis interna (Pfeil, Abbildung 1a) mit keinerlei nachweisbaren KM-Füllungen intracranieller Gefäße (Abbildung 1b). Füllung der proximalen Gefäßabschnitte ohne Nachweis einer Füllung der A. basilaris und der terminalen Gefäße des Kortex (Abbildung 1c). CT-A, CT-Angiographie; KM, Kontrastmittel

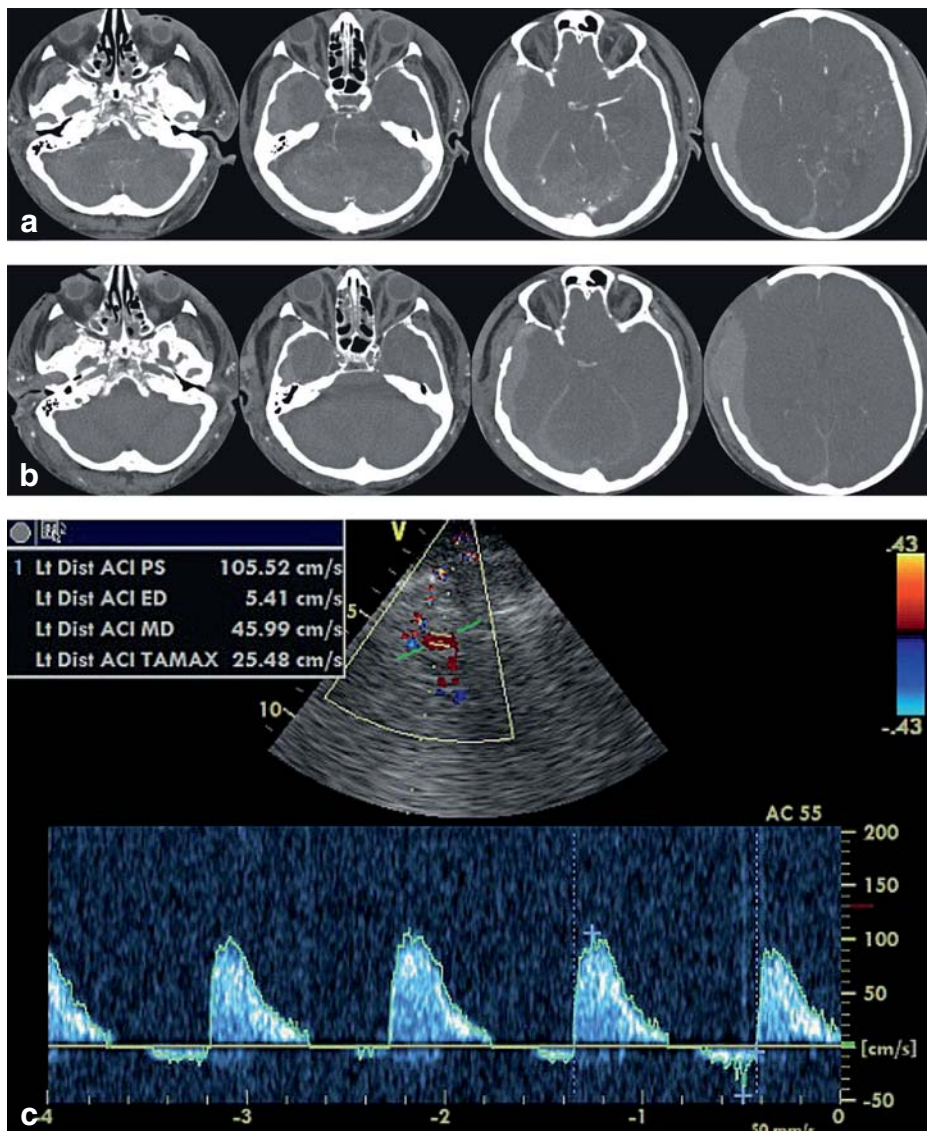


Abbildung 2:
71-jähriger Patient nach schwerem Verkehrsunfall mit Polytrauma und akutem Subduralhämatom. Bereits bei Primärversorgung tiefe Bewusstlosigkeit und Anisokorie. Nach Aufnahme und Diagnostik Kraniotomie und Entlastung eines akuten Subduralhämatoms. Bei Polytrauma und Hyperfibrinolyse Nachblutung und ausgefallene Hirnstammreflexe. Nach eingetretenem klinischem Hirntod zeigt sowohl die CT-A (Abbildung 2a) als auch der TCD (Abbildung 2c) einen Restfluss. In den SEP fanden sich zeitgleich noch eine fraglich positive Antwort über der oberen HWS und dem Hirnstamm. Somit kann der Irreversibilitätsnachweis nicht erbracht werden. Im EEG (Elektroenzephalogramm) ließ sich jedoch keine hirneigene elektrische Aktivität nachweisen, was mit dem eingetretenen Hirntod vereinbar wäre. Die dann am folgenden Tag erneut durchgeführten Untersuchungen (CT-A, Abbildung 2b) zeigten in sämtlichen Untersuchungen einen mit dem Hirntod zu vereinbarenden Befund.
 CT-A, CT-Angiographie;
 TCD, transkraniale Doppler-Sonographie;
 SEP, somatosensibel evozierte Potenziale

und Spezifität besitzen (4). Anhand dieser Anforderungen wird bereits klar, dass dies keines der bisher verfügbaren Verfahren erfüllen kann.

Für die evozierten Potenziale gilt allgemein, dass diese nur bei sekundären und primär-supratentoriellen Hirnschädigungen anwendbar sind, da eine isolierte infratentorielle Hirnschädigung einen typischen, mit dem Hirntod zu vereinbarenden Befund vortäuschen kann. Dies schränkt die Verwendbarkeit beider Verfahren ein. Dabei sind die AEP bei erstmaliger Ableitung bei nachgewiesenen klinischen Ausfallsymptomen wenig geeignet, da in der Regel sämtliche Komponenten ausgefallen sind und damit der Nachweis der korrekten Stimulation nicht erbracht werden kann, was durch andere Arbeitsgruppen bestätigt wird (5).

Im Gegensatz dazu gelingt bei den SEP durch den Abbruch der typischen Potenzialfolge über der unteren HWS in jedem Fall der Nachweis der korrekten Stimulation durch Nachweis eines Potenziales über dem Plexus bra-

chialis. In keinem unserer Fälle waren die SEP-Untersuchungen technisch nicht durchführbar oder lieferten qualitativ nicht verwertbare Ergebnisse. Das Verfahren kann daher als relativ robust bezeichnet werden.

Die sicherlich längsten und auch umfangreichsten Erfahrungen bezüglich apparativer Verfahren im Rahmen der HTD liegen mit dem EEG vor. Durch den Nachweis der ausgefallenen elektrischen Großhirnaktivität kann die Irreversibilität der bestehenden klinischen Hirntodzeichen bestätigt werden (1, e9). Eine wesentliche Einschränkung der EEG-Untersuchung besteht bei Patienten mit noch potenziell vorhandenen Medikamenteneffekten und starken Artefakteinstreuungen (6, 7).

Neben den klassischen oben genannten elektrophysiologischen Verfahren können Perfusionsverfahren im Rahmen der Hirntoddiagnostik angewendet werden. Sie weisen die aufgehobene Perfusion des Gehirnes bei ansonsten regelgerechter Durchblutung des übrigen Organismus nach. Hier besitzt die TCD mit 92 % eine ähnlich hohe Va-

TABELLE 2

Vergleichende Darstellung der Validität der unterschiedlichen Verfahren

Verfahren	Validität
CT-A	94 %
EEG	94 %
TCD	92 %
SEP	82 %
AEP	2 %/32 %

CT-A, CT-Angiographie; EEG, Elektroenzephalographie; TCD, transkraniale Doppler-Sonographie; SEP, somatosensibel evozierte Potenziale; AEP, akustische evozierte Potenziale

lidity wie das EEG, was durch andere Arbeitsgruppen bestätigt wird (8–11). Dennoch existieren auch Berichte von deutlich niedrigerer Validität des TCD von bis zu 57 % (e10, e11). Neben der eingeschränkten Beurteilbarkeit der intrakraniellen Flussbedingungen bei fehlendem Schallfenster gelten noch vorhandene Restflüsse bei Patienten mit großen Kraniotomiedefekten, Schädelfrakturen und Liquorableitungen als Nachteile der ansonsten patientenseits verfügbaren Doppler-Sonographie (10, e12, e13). Bekanntermaßen kann in den Perfusionsverfahren generell in diesen Fällen ein zerebraler Rest-Blutfluss trotz ein-

getretenem Hirntod persistieren. Weiterhin kann ein alleiniges fehlendes intrakranielles Flussignal nach der klinischen Hirntoddiagnostik nicht als Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstands gewertet werden, da dies entweder auf ein nicht vorhandenes Schallfenster, oder auf eine erloschene Hirndurchblutung zurückgeführt werden kann. Ferner kann es der Tatsache geschuldet sein, dass nicht alle Gefäßsegmente der großen Hirnarterien zuverlässig identifiziert wurden. Insofern sind TCD-Untersuchungen noch vor eingetretenem Perfusionsstillstand bei diesen Patienten notwendig, um den Verlauf zu dokumentieren und eine eindeutige Interpretation zu gewährleisten (12, e14). Auch bleibt wegen der methodenbedingten Intra- und Interuntersuchervariabilität eine gewisse Unsicherheit in der Beurteilung. In Deutschland ist deshalb gefordert, dass der selbe Untersucher, der im Rahmen der HTD kein intrakranielles Flussprofil nachweist, dieses durch eine Untersuchung im Vorfeld nachgewiesen hat (1).

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass zum Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes mittels Doppler-Sonographie neben dem TCD auch die Beschallung der extrakraniellen A. carotis interna zu erfolgen hat.

Eine Übersicht über die Validität der einzelnen Verfahren im von den Autoren untersuchten Kollektiv gibt *Tabelle 2*.

Die Mehrzahl der Untersuchungen (EEG, evozierte Potenziale, TCD) sind auf Stationsebene möglich. Allen vorgenannten technischen Untersuchungen ist gemeinsam, dass die Ableitung spezielle Geräte und die Interpretation

TABELLE 3

Übersicht über die wichtigsten publizierten Arbeiten zur Verwendung der CT-A zum Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes

Autoren	Publikations-jahr	Patienten-zahl	Erloschene zerebrale Perfusion, wenn in folgenden Gefäßen kein Kontrastmittel nachweisbar:	Auswertung in		Vergleich mit anderen Verfahren	Validität der CT-A
				arterieller Phase	venöser Phase		
Dupas, et al. (13)	1998	14	ACA-A3, MCA-M4, PCA-P1, BA	X		EEG und/oder Angiographie	100 %
Erste deskriptive Arbeit mit Einführung einer arteriellen und venösen CT-A mit Vergleich einer gesunden Kontrollgruppe und detaillierter Analyse der einzelnen Gefäßsegmente.							
Leclerc, et al. (31)	2006	15	MCA-M3, ICV		X	kein	93 %
Combes, et al. (15)	2007	43	ACA-A2, MCA-M4, PCA-P2, BA, ICV, GCV		X	Angiographie	70 %
Quesnel, et al. (22)	2007	21	ACA-A3, MCA-M4, ICV, GCV		X	EEG	52 %
Frapas, et al. (18)	2009	105	ACA-A3, MCA-M4, ICV, GCV (MCA-M4, ICV)		X	kein	63 % (86 %)
Escudero, et al. (32)	2009	27	Zirkulationsstillstand in Höhe der Schädelbasis und Foramen magnum	X		TCD, EEG	89 %
Berenguer, et al. (23)	2010	25	Zirkulationsstillstand in Höhe der Schädelbasis und Foramen magnum	X		Szintigraphie	86 %
Bohatyrewicz, et al. (14)	2010	24	ACA-A3, MCA-M4, BA, ICV	X		Angiographie	100 %

ACA, Segmente der A. cerebri anterior; MCA, Segmente der A. cerebri media; PCA, Segmente der A. cerebri posterior; BA, A. basilaris; GCV, V. cerebri magna; ICV, V. cerebri interna; CT-A, CT-Angiographie; TCD, transkraniale Doppler-Sonographie; EEG, Elektroenzephalographie

entsprechend qualifizierte Ärzte benötigt. Da eine größere Zahl von Patienten jährlich im Hirntod an Krankenhäusern ohne ein entsprechendes Equipment verstirbt, muss ein entsprechender Aufwand mit Anreise von Personal und Transport der Geräte zu diesen Patienten betrieben werden.

Nachdem 1998 erstmals von Dupas die CT-A zum Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes vorgestellt wurde (13), existieren verschiedene Studien, die die Wertigkeit des Verfahrens unterstreichen (14–19). Daraufhin wurde die CT-A in einigen Ländern als apparatives Verfahren im Rahmen der Hirntoddiagnostik zugelassen (e8, e15). Als wesentliche Kritik des Verfahrens gilt, dass bis dato kein Konsens über die Scan- und Auswertungsparameter erzielt wurde und im Rahmen der bisherigen Studien unterschiedliche Gefäßterritorien, teilweise ohne Berücksichtigung des hinteren Kreislaufs, oder entweder nur die arterielle oder venöse CT-A-Phase untersucht wurden. Möglicherweise existieren deshalb auch Studien, die diesem Verfahren eine niedrige Sensitivität beziehungsweise Validität bescheinigen (20–22). Eine Übersicht der bisher zu diesem Thema wichtigsten publizierten Arbeiten gibt *Tabelle 3*. Im Patientengut der Autoren lag die Validität der CT-A zum Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes bei Analyse der CT-A in der arteriellen Serie bei 94 %. Die Beurteilung des Gefäßsystems in der venösen Phase scheint mehr falschpositive Befunde zu liefern, so dass hierauf verzichtet werden sollte (23, e16). Allerdings ist zu fordern, dass neben dem vorderen Stromgebiet auch die Gefäße der hinteren Schädelgrube in die Analyse mit einbezogen werden. Eine alleinige Beurteilung der distalen A. cerebri media-Äste und der tiefen Hirnvenen im Rahmen der HTD ist abzulehnen. Festzuhalten bleibt, dass der Nachweis eines Kontrastmittelstopps unterhalb der Schädelbasis oder die alleinige Füllung der proximalen Gefäßabschnitte ohne darzustellende terminale Gefäße des Kortex und des hinteren Stromgebietes funktionell dem zerebralen Zirkulationsstillstand gleichzusetzen ist (14, 24). Die CT-A besitzt im Vergleich zu den anderen bereits zugelassenen Verfahren einige Vorteile. Dies gilt vor allem für Krankenhäuser, in denen keine Voraussetzungen zur Durchführung und Beurteilung der neurologischen Funktionsdiagnostik bestehen. Weitere Vorteile sind die weitgehend flächendeckende Verfügbarkeit, die eindeutige Darstellung der Kontrastmittelaufnahme im Gefäßsystem und die untersucherunabhängige Reproduzierbarkeit. Auch wurden renale Schädigungen durch die Applikation des Kontrastmittels bei Einhaltung der üblichen Standards nicht beschrieben. Aufgrund der von den Autoren und bisher durch andere Arbeitsgruppen publizierten Ergebnisse sowie der mit der Doppler-Sonographie und dem EEG vergleichbaren Validität, sollte eine Aufnahme der CT-A als weiteres Verfahren zu Bestätigung des zerebralen Zirkulationsstillstandes in Deutschland geprüft werden.

Voneinander abweichende Befunde verschiedener apparativer Untersuchungen bei Patienten mit den klinischen Ausfallsymptomen sind nicht ganz selten. In nur 86 % fand sich im von den Autoren untersuchten Kollektiv ein übereinstimmender Befund von EEG, Doppler und CT-A.

Die Ergebnisse der evozierten Potenziale sind wegen der Nichtanwendbarkeit bei infratentoriellen Läsionen nicht in diesen Vergleich mit einbezogen. So konnte bei mehreren Patienten mit ausgefallener elektrischer Großhirnaktivität im EEG und ausgefallenen SEP-Komponenten im Hirnstamm und Großhirn in den Perfusionsuntersuchungen zwar eine stark eingeschränkte, jedoch nicht eine vollständig ausgefallene Durchblutung nachgewiesen werden, insbesondere bei Patienten mit Kraniotomiedefekten. Andere Arbeitsgruppen konnten ebenfalls eine gewisse Anzahl von diskordanten Befunden nachweisen (25, 26). Dieses Phänomen ist bekannt, führt immer wieder zur Verunsicherung des behandelnden Teams und wird oftmals auch in der Laienpresse zitiert, um die Hirntoddiagnostik an sich infrage zu stellen. Daher wird durch einige Autoren die Auffassung vertreten, dass zusätzliche apparative Verfahren eher zur Verwirrung beitragen und daher überflüssig seien (2). Diese im Einzelfall zu erhebenden nicht übereinstimmenden Befunde sind letztendlich durch die unterschiedliche Methodik der verschiedenen Verfahren bedingt. Generell sollte eine Untersuchung, die bei nachgewiesener klinischer Ausfallsymptomatik noch eine Restaktivität beziehungsweise eine Restdurchblutung zeigt, wiederholt werden, um zu zeigen, dass auch dieser Befund dann im Verlauf erloschen ist. Dennoch kann es durchaus sein, dass unter bestimmten Bedingungen noch eine intrakranielle (Rest-)Perfusion bestehen bleibt, die Funktion des hierbei perfundierten Gewebes aber irreversibel ausgefallen ist. Gerade bei Schädelknochendefekten kann ein intrakranieller Druckanstieg durch die fehlende knöcherne Begrenzung unter dem systemischen Perfusionsdruck bleiben, so dass eine intrakranielle Restdurchblutung nachgewiesen werden kann (e17, 26–30). In solchen Fällen ist kritisch zu prüfen, ob überhaupt ein zerebraler Zirkulationsstillstand zu erwarten und die Untersuchung im Verlauf zu wiederholen ist oder ob der Irreversibilitätsnachweis durch ein anderes Verfahren zu erbringen ist.

KERNAUSSAGEN

- Apparative Zusatzuntersuchungen zählen zum fest etablierten Repertoire der Hirntoddiagnostik, können jedoch zu einem gewissen Prozentsatz diskordante Befunde liefern, die in der vorliegenden Studie bei 14 % der Fälle nachweisbar waren.
- Dies betrifft in erster Linie falschpositive Perfusionsergebnisse bei Patienten mit Schädeldachdefekten, Schädelfrakturen oder Liquordrainage.
- Die CT-Angiographie ist als Verfahren zum Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstandes im Rahmen der Hirntoddiagnostik vergleichbar mit den anderen bereits seit Jahren etablierten Verfahren.
- Im Gegensatz zu den übrigen bisher etablierten Zusatzverfahren ist die CT-Angiographie in fast allen Krankenhäusern breit verfügbar und einfach durchzuführen.

Anmerkungen

Wir danken Herrn Stefan Kindel für die Bearbeitung der Grafiken.

Interessenkonflikt

Thömke, Boor, Wagner, Reuland K, Reuland A, Welschehold, Müller-Forell, Giese: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dr. Gartenschläger wurden Kongressteilnahmegebühren von Schering und Guerbet sowie Reisekosten von Picker und Toshiba erstattet. Er erhielt Vortragshonorare von Glaxo SmithKline und Gelder auf ein Drittmittelkonto von Philips Medical Systems.

Dr. Kerz erhielt Gelder für die Durchführung der CLEAR-III-Studie.

Dr. Beyer ist als Berater für Maquet tätig.

Manuskriptdaten

eingereicht: 23. 1. 2012, revidierte Fassung angenommen: 17. 4. 2012

LITERATUR

1. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes. Dtsch Arztebl 1998; 53(39): A 1861–8.
2. Wijdicks EF: The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. Neurology 2010; 75: 77–8.
3. Roberts DJ, Macculloch KA, Versnick EJ, Hall RI: Should ancillary brain blood flow analyses play a larger role in the neurological determination of death? Can J Anaesth 2010; 57: 927–35.
4. Young GB, Lee D: A critique of ancillary tests for brain death. Neurocrit Care 2004; 1: 499–508.
5. Machado C, Valdes P, Garcia-Tigera J, et al.: Brain-stem auditory evoked potentials and brain death. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 80: 392–8.
6. Haupt WF, Rudolf J: European brain death codes: a comparison of national guidelines. J Neurol 1999; 246: 432–7.
7. Busl KM, Greer DM: Pitfalls in the diagnosis of brain death. Neurocrit Care 2009; 11: 276–87.
8. Feri M, Ralli L, Felici M, Vanni D, Capria V: Transcranial Doppler and brain death diagnosis. Crit Care Med 1994; 22: 1120–6.
9. 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: 822–8.
10. Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, et al.: The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. Neurology 1990; 40: 300–3.
11. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ: Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. Intensive Care Med 2006; 32: 1937–44.
12. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, et al.: 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: 145–50.
13. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioni D, Veccherini MF, Souillou JP: Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 641–7.
14. Bohatyrewicz R, Sawicki M, Walecka A, et al.: Computed tomographic angiography and perfusion in the diagnosis of brain death. Transplant Proc 2010; 42: 3941–6.
15. Combes JC, Chomel A, Ricolfi F, d'Athis P, Freysz M: Reliability of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. Transplant Proc 2007; 39: 16–20.
16. Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR, Siddiqui AM: Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. Neurology 2004; 62: 652–3.
17. Tatlisumak T, Forss N: Brain death confirmed with CT angiography. Eur J Neurol 2007; 14: e42–3.
18. Frampas E, Videcoq M, de Kervier E, et al.: CT angiography for brain death diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30: 1566–70.

19. Escudero D, Otero J, Vega P, et al.: Diagnosis of brain death by multislice CT scan: angioCT scan and brain perfusion. Med Intensiva 2007; 31: 335–41.
20. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH: False positive CT angiography in brain death. Neurocrit Care 2009; 11: 272–5.
21. Joffe AR: Limitations of brain death in the interpretation of computed tomographic angiography. Intensive Care Med 2007; 33: 2218.
22. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, et al.: Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. Intensive Care Med 2007; 33: 2129–35.
23. Berenguer CM, Davis FE, Howington JU: Brain death confirmation: comparison of computed tomographic angiography with nuclear medicine perfusion scan. J Trauma 2010; 68: 553–9.
24. Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J: Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. J Neurosurg 1989; 71: 195–201.
25. Nau R, Prange HW, Klingelhofer J, et al.: Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients. Intensive Care Med 1992; 18: 82–8.
26. Kosteljanetz M, Ohrstrom JK, Skjodt S, Teglbjaerg PS: Clinical brain death with preserved cerebral arterial circulation. Acta Neurol Scand 1988; 78: 418–21.
27. Alvarez LA, Lipton RB, Hirschfeld A, Salamon O, Lantos G: Brain death determination by angiography in the setting of a skull defect. Arch Neurol 1988; 45: 225–7.
28. Hansen AV, Lavin PJ, Moody EB, Sandler MP: False-negative cerebral radionuclide flow study, in brain death, caused by a ventricular drain. Clin Nucl Med 1993; 18: 502–5.
29. Flowers WM Jr, Patel BR: Persistence of cerebral blood flow after brain death. South Med J 2000; 93: 364–70.
30. 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: 7–10.
31. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, et al.: The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. J Neuroradiol 2006; 33: 90–5.
32. Escudero D, Otero J, Marques L, et al.: Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. Neurocrit Care 2009; 11: 261–71.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Stefan Welschehold M.A.
 Asklepios Klinik Weißenfels
 Unfallklinik
 Sektion Neurotraumatologie und Neurochirurgie
 Naumburger Straße 76
 06667 Weißenfels
 s.welschehold@asklepios.com

Zitierweise

Welschehold S, Boor S, Reuland K, Thömke F, Kerz T, Reuland A, Beyer C, Gartenschläger M, Wagner W, Giese A, Müller-Forell W: Technical aids in the diagnosis of brain death—a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(39): 624–30. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0624



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit3912

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ORIGINALARBEIT

Apparative Zusatzverfahren bei der Hirntoddiagnostik

Ein Vergleich von SEP, AEP, EEG, TCD und CT-Angiographie

Stefan Welschehold, Stephan Boor, Katharina Reuland, Frank Thömke, Thomas Kerz, André Reuland, Christian Beyer, Martin Gartenschläger, Wolfgang Wagner, Alf Giese, Wibke Müller-Forell

eLITERATUR

- e1. Koenig B: Todesbegriff, Todesdiagnostik und Strafrecht. Kiel: Alfred Metzner Verlag; 1988.
- e2. Bergquist E, Bergstrom K: Angiography in cerebral death. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1972; 12: 283–8.
- e3. Bradac GB, Simon RS: Angiography in brain death. *Neuroradiology* 1974; 7: 25–8.
- e4. Kricheff II, Pinto RS, George AE, Braunstein P, Korein J: Angiographic findings in brain death. *Ann NY Acad Sci* 1978; 315: 168–83.
- e5. Rosenkint A, Jorgensen PB: Evaluation of angiographic methods in the diagnosis of brain death. Correlation with local and systemic arterial pressure and intracranial pressure. *Neuroradiology* 1974; 7: 215–9.
- e6. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Persönliche Kommunikation 2012.
- e7. Leclerc X: CT angiography for the diagnosis of brain death: recommendations of the French Society of Neuroradiology 8SFNR. *J Neuroradiol* 2007; 34: 217–9.
- e8. Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen: Empfehlungen zur Durchführung der Hirntoddiagnostik bei einer geplanten Organentnahme; 2005.
- e9. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM: Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1911–8.
- e10. Sharma D, Souter MJ, Moore AE, Lam AM: Clinical Experience with Transcranial Doppler Ultrasonography as a Confirmatory Test for Brain Death: A Retrospective Analysis. *Neurocritical Care* 2011; 14: 370–6.
- e11. de Freitas GR, Andre C: Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 426–32.
- e12. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 857–62.
- e13. Cabrer C, Dominguez-Roldan JM, Manyalich M, et al.: Persistence of intracranial diastolic flow in transcranial Doppler sonography exploration of patients in brain death. *Transplant Proc* 2003; 35: 1642–3.
- e14. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A: Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation* 2004; 77: 71–5.
- e15. French Society of Neuroradiology: Recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. *J Neuroradiol* 2011; 38: 36–9.
- e16. Welschehold S, Kerz T, Boor S, Reuland K, Thoemke F, Reuland A, et al.: Detection of Intracranial Circulatory Arrest in Brain Death using Cranial CT-Angiography. *Eur J Neurol* 2012 [in press].
- e17. Heran MK, Heran NS, Shemie SD: A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 409–19.