

Als de hersendood niet volgens de criteria van het hersendoodprotocol vast te stellen is

When brain death cannot be determined following the criteria of the Dutch brain death protocol

Dr. E.J.O. Kompanje¹, S. Akin², R.J. Van Thiel³, dr. J.L. Epker³, mw. L.S.D. Jewballi², dr. M. van der Jagt⁴, dr. D. dos Reis Miranda⁵

Samenvatting

Zowel in het gangbare hersendoodprotocol als in het nieuwe advies 'Vaststellen van de dood bij post-mortale orgaandonatie' van de Gezondheidsraad staat: "Als de apneustest (technisch of praktisch) niet uitvoerbaar is, kan hersendood niet worden vastgesteld". Deze situatie doet zich voor bij patiënten die behandeld worden met extracorporele membraanoxygenatie/extra corporeal cardio pulmonary resuscitation (ECMO/ECLS) bij wie hersendood wordt vermoed. Deze specifieke situatie staat niet beschreven in het protocol en het advies. In dit artikel worden aan de hand van een casus de specifieke aanpassingen aan de ECMO/ECLS-instelling besproken waardoor het toch mogelijk is hersendood vast te stellen. Aangezien ECMO/ECLS een behandeling is die steeds vaker wordt toegepast op Nederlandse intensive-careafdelingen, is het wenselijk dat bij een volgende herziening van het hersendoodprotocol deze procedure opgenomen wordt.

(Tijdsch Neurol Neurochir 2016;117(4):168-71)

Summary

In the national guideline for determining brain death, as well as in the new proposed advise 'Determining death in postmortal organ donation' by the Health Council of the Netherlands, it is stated that "When the apnea test can not be conducted, brain death can not be determined". This situation occurs in patients treated with Extra Corporeal Membrane Oxygenation/Extra Corporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECMO/ECLS) in whom brain death is suspected. In the guidelines and protocols the process of apnea testing when a patient is supported on ECMO/ECLS is not offered. In this article we describe how brain death determination on ECMO/ECLS is feasible. As ECMO/ECLS is a becoming a more frequent treatment on Dutch intensive care units, in an updated version of the brain death protocol, this procedure must be added.

¹ klinisch ethicus, afdeling Filosofie en Ethiek van de Geneeskunde, ² cardioloog-intensivist, ³ internist-intensivist, ⁴ neuroloog-intensivist, ⁵ anesthesioloog-intensivist, allen afdeling Intensive Care Volwassenen, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie richten aan: dhr. dr. E.J.O. Kompanje, klinisch ethicus, Erasmus MC, afdeling Intensive Care Volwassenen, kamer H627, postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: e.j.o.kompanje@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

De echtgenoot van de in de casus beschreven patiënte heeft schriftelijk toestemming gegeven aan de eerste auteur voor publicatie van de casus in een publiek toegankelijk tijdschrift.

Trefwoorden: hersendood, apneustest, extracorporele membraanoxygenatie, ECMO, ECLS.

Keywords: brain death, apnea test, extra corporeal membrane oxygenation, extra corporeal cardio pulmonary resuscitation, ECMO, ECLS.

Ontvangen 25 januari 2016, geaccepteerd 18 maart 2016.

Inleiding

Het vaststellen van de dood in het kader van een orgaandonatieprocedure bij potentiële orgaandonoren op de intensive care wijkt in meerdere opzichten af van het vaststellen van de dood bij niet-orgaandonoren. Voorafgaand aan postmortale orgaandonatie wordt op de intensive care de dood vastgesteld op grond van wetenschappelijk gedefinieerde neurologische of circulatorische criteria. De Wet op de Orgaandonatie (WOD) schrijft voor dat het vaststellen van de dood op grond van neurologische criteria gebeurt volgens het Hersendoodprotocol. In Nederland wordt het 'whole brain death'-concept aangehouden, dat ook als zodanig in de wet is opgenomen. De dood is ingetreden als er een volledig en onherstelbaar verlies van de functies van de hersenen is vastgesteld, inclusief de hersenstam en het verlengde merg. Er is dan sprake van hersendood. Het concept van hersendood berust op 3 pijlers: 1. er is voldaan aan zogenoemde prealabele voorwaarden; 2. klinisch-neurologisch onderzoek duidt op afwezige hersenstamfuncties; 3. aanvullend onderzoek, met name naar functieverlies van de grote hersenen en uitvoering van de apneustest.

In juni 2015 heeft een Commissie van deskundigen, ingesteld door de Gezondheidsraad, een advies 'Vaststelling van de dood bij postmortale orgaandonatie' aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangeboden. Hierin is de juiste wijze van handelen bij het vaststellen van de dood op basis van neurologische en circulatorische criteria gedetailleerd beschreven.¹ Onder andere staat uitvoerig beschreven hoe, bij het aanvullend onderzoek naar de dood op neurologische criteria, de apneustest bij een mechanisch beademde patiënt moet worden uitgevoerd. De commissie is stellig dat als de apneustest niet goed uitvoerbaar is, de hersendood niet kan worden vastgesteld.

Op de intensive care kan een falende hart- en longfunctie worden ondersteund door apparatuur (zoals kunstmatige beademing) en medicatie (zoals medicatie ter herstel van lage bloeddruk of ondersteuning van de pompfunctie van het hart). In het geval van extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) worden deze functies geheel of gedeeltelijk, en buiten het lichaam, overgenomen. Hierbij vindt kunstmatige ondersteuning van de bloedsomloop (veno-arteriële of VA-ECMO) en/of gaswisseling (veno-veneuze of VV-ECMO) plaats. ECMO wordt toegepast bij levensbedreigend hart- of longfalen dat onvoldoende reageert op conventionele behandelingen ter overbrugging naar herstel ('bridge to recovery') of definitieve diagnose ('bridge to diagnosis'), of alternatieve hartfunctieondersteuning (zoals een 'left ventricular assist device; LVAD (steunhart)), of hartdan wel longtransplantatie ('bridge to transplantation').

ECMO wordt in toenemende mate wereldwijd gebruikt op intensive-careafdelingen, zowel voor bovenstaande indicaties, als voor acute cardiale ondersteuning bij initieel niet-succesvolle reanimaties (de zogenoemde 'extra corporeal cardio pulmonary resuscitation'; ECPR). Bij dergelijke patiënten kan, als gevolg van tijdens de reanimatie opgelopen ischemische schade aan de hersenen, een vermoeden op hersendood ontstaan en organen kunnen geschikt blijken voor succesvolle orgaantransplantatie. In een recente serie waren van 20% van de patiënten de organen geschikt voor transplantatie.² Doordat de ECMO voorziet in gaswisseling kan de apneustest echter verstoord worden, wat vragen kan oproepen ten aanzien van de definitieve vaststelling van de dood op basis van neurologische criteria. Het betreft hier dus donatie na hersendood. Dit wordt in het nieuwe protocol aangeduid als 'donation after brain death' (DBD), wat tot nu toe bekend was heart-beating orgaandonatie. Dit staat in tegenstelling tot donatie na hartdood ('donation after cardiac death'; DCD, beter bekend als 'non-heart-beating' orgaandonatie) bij patiënten die niet hersendood zijn, maar wel een infauste prognose hebben.

Onlangs werd op de intensive care van het Erasmus MC een jonge vrouw behandeld met ECMO. Er was sprake van een vermoedelijke hersendood, maar de apneustest kon niet worden uitgevoerd volgens de criteria van het bestaande hersendoodprotocol, aangezien de ECMO niet kon worden gestopt. Derhalve vond ook enige gaswisseling plaats via de ECMO. Zowel het bestaande hersendoodprotocol als het nieuwe advies van de Gezondheidsraad uit juni 2015 voorzagen niet in deze specifieke situatie. In deze casus wordt geïllustreerd hoe met deze afwijkende situatie kan worden omgegaan, ten einde zowel lege artis de dood vast te kunnen stellen als aan de wens tot postmortale orgaandonatie te kunnen voldoen.

Casus

Een 28-jarige jonge vrouw voelde zich gedurende twee weken niet lekker en was steeds meer kortademig bij minimale inspanning. Zij dacht zelf aan een verkoudheid, omdat haar 8-jarige zoontje daar ook last van had. Op de avond van de opname collabeerde de vrouw onder de douche. Hierbij liep zij een hoofdwond op. Bij aankomst van de hulpdiensten stopte haar ademhaling en werd met reanimatie gestart. Enige maanden geleden had zij voor galsteenlijden een cholecystectomie ondergaan. Zij gebruikte orale anticonceptie en rookte een half pakje sigaretten per maand. Zij was bekend met benigne recidiverende intrahepatische cholestase (BRIC) zonder noemenswaardige actuele klachten.

Bij opname was de patiënte comateus. Zij werd mecha-

Tabel 1. Procedure voor het uitvoeren van de apneustest bij een vermoedelijk hersendode patiënt die behandeld wordt met VA-ECMO.

1. Beadem gedurende ten minste 10 minuten met 100% O₂.
2. Verkrijg, ter verslaglegging, een baseline bloedgasanalyse.
3. Laat de bloedstroominstellingen van de VA-ECMO, ter ondersteuning van de circulatie, ongewijzigd en maximeer de FiO₂ van de 'sweepflow' naar 100% O₂.
4. Minimaliseer de decarboxylatie via de VA-ECMO door de 'sweepflow' tot 0,5-1,0 l/min te verlagen.
5. Ontkoppel de patiënt van de mechanische beademing.
6. Voer de apneustest uit volgens het hersendoodprotocol, waaronder bloedgasanalyse.
7. Indien onvermogen tot spontane ademhaling is vastgesteld, is de hersendood definitief.
8. Herstel de oorspronkelijke VA-ECMO-instellingen.

nisch beademd en nog steeds gereanimeerd met behulp van uitwendige mechanische hartmassage (LUCAS 2, PhysioControl, Lund, Zweden). Echocardiografie toonde een forse dilatatie van de rechterventrikel ten koste van het volume van de linkerventrikel. Op verdenking van een massale longembolie met refractair circulatoir arrest werd ECPR gestart. De totale reanimatie duurde 90 min tot herstel van circulatie met de ECMO. Een later verrichte CT-scan van de thorax bevestigde de diagnose. Op de CT-scan van de hersenen werd diffuus hersenoedeem gezien, passend bij post-anoxische schade.

In de loop van de volgende dag was er een periode van forse hypertensie en tachycardie met wijde, niet op licht reagerende pupillen. Een CT-scan van de hersenen toonde massale zwelling van de grote hersenen met afname van de grijze-witstofdifferentiatie en verstrijken van de basale liquorruimten rondom de hersenstam. Het beloop werd de volgende dag gecompliceerd door een hypernatriëmie (tot maximaal 185 mmol/l), centrale diabetes insipidus en 'acute kidney injury' (AKI) als uiting van inklemming van de hersenen.

Onder deze omstandigheden rees een vermoeden op hersendood. De patiënte stond positief geregistreerd in het centrale donorregister, zodat screening voor postmortale orgaandonatie werd ingezet. De patiënte voldeed aan alle prealabele voorwaarden en bij het neurologisch onderzoek konden geen hersenstamreflexen meer worden opgewekt. Het elektro-encefalogram liet iso-elektriciteit zien. Als laatste test zou de apneustest de hersendood volgens het hersendoodprotocol moeten bevestigen. Met VA-ECMO wordt echter ook oxygenatie en decarboxy-

latie bewerkstelligd, wat een schijnbaar dilemma opleverde voor de in het protocol beschreven apneustest.

De procedure in het hersendoodprotocol gaat namelijk uit van een mechanisch beademde patiënt die wordt losgelegd van de beademing om de eigen adem prikkel te observeren als reactie op centrale acidose ten gevolge van stijging van het koolzuur (CO₂) in het bloed. Het hersendoodprotocol voorziet niet specifiek in de afwijkende situatie waarbij ondanks losleggen van de beademingsmachine nog wel kunstmatige (partiële) gaswisseling (zowel oxygenatie als decarboxylatie) plaatsvindt via de ECMO, wat het moeilijk maakt om vast te stellen of de adem prikkel daadwerkelijk afwezig is. Aangezien de circulatie van de patiënte nog afhankelijk was van VA-ECMO, kon de ECMO niet worden gestaakt. De gaswisselingsfunctie van de ECMO kon evenmin gestaakt worden. Bij het staken van de gasstroom zou er immers veneus bloed direct naar het arteriële systeem worden gepompt zonder te zijn geoxygeneerd, wat tot onmiddellijke desaturatie zou leiden. Na raadpleging van de beschikbare internationale literatuur over het onderwerp en telefonisch overleg met diverse experts werd besloten om de procedure die reeds tamelijk uniform in de literatuur is beschreven te volgen (zie *Tabel 1*).³⁻⁶ De VA-ECMO bloedstroominstellingen (5,5 l/min), ter ondersteuning van de circulatie, werden niet aangepast. De gaswisselingsondersteuning van de VA-ECMO is niet uitgezet, maar geminimaliseerd: de gasstroom over de oxygenator ('sweepgas') is bepalend voor de decarboxylatiecapaciteit van het ECMO-systeem. Door de 'sweepgas' te minimaliseren en door de zuurstoffractie van de 'sweepflow' op 100% te zetten kan worden bereikt dat de decarboxylatiecapaciteit van het ECMO-systeem nihil is, terwijl er wel volledig gesatureerd bloed van het veneuze naar het arteriële vaatstelsel van de patiënt wordt gepompt. Conform eerder beschreven werd in deze casus de 'sweepflow' gereduceerd naar 0,5 l/min, 100% O₂.³⁻⁶ Hierna werd de apneustest uitgevoerd volgens het hersendoodprotocol. Gedurende een periode van 15 minuten werd het onvermogen tot spontane ademhaling vastgesteld, waarbij de PaCO₂ van 5,6 kPa naar 9,0 kPa steeg. Gedurende deze periode daalde de PaO₂ van 65 kPa naar 28 kPa. Het hersendoodprotocol schrijft voor dat een persisterende apneu ondanks een PaCO₂ van 7,5 of hoger een afwezige adem prikkel bevestigt, waarna de hersendood is vastgesteld. Hierna is de ECMO weer teruggezet op de oorspronkelijke instellingen. De vrouw werd na de uitgevoerde aangepaste apneustest hersendood verklaard. De naasten van de patiënte stemden in met postmortale orgaandonatie met uitzondering van huid en cornea. In de loop van de nacht werden op de operatiekamer haar

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het vaststellen van de hersendood bestaat uit 3 onderdelen: 1. prealabele voorwaarden; 2. neurologisch onderzoek; 3. aanvullend onderzoek en een apneustest.
2. In juni 2015 heeft de Gezondheidsraad in het advies 'Vaststellen van de dood bij postmortale orgaandonatie' gesteld dat als de apneustest niet uitgevoerd kan worden, de hersendood niet kan worden vastgesteld.
3. Een patiënt die behandeld wordt met ECMO kan hersendood geraken. Door de ECMO kan de apneustest niet volgens voorschrift worden uitgevoerd.
4. Door het verminderen van de gasstroom tot 0,5-1,0 l/min kan de afwezigheid van de adem prikkel worden bevestigd en kan de hersendood worden vastgesteld, waarna organen kunnen worden verkregen voor transplantatie.

nieren uitgenomen voor transplantatiedoeleinden. Haar lever was vanwege de BRIC niet geschikt voor transplantatiedoeleinden.

Beschouwing

ECMO bij volwassen patiënten op de intensive care is een relatief nieuwe en vaak succesvolle behandelingsmethode voor ernstig zieke patiënten. Zoals bij de beschreven patiënt kan er een situatie van irreversibele hersenschade ontstaan, terwijl de patiënt met ECMO wordt behandeld. Een dergelijke patiënt kan geschikt zijn voor postmortale orgaandonatie. Voorafgaand aan de uitname van de organen zal de dood moeten worden vastgesteld volgens het geldende hersendoodprotocol. Dit kan volledig protocollair, waarbij een dilemma kan ontstaan met de apneustest, omdat de ventilatie bij VA-ECMO niet geheel kan worden gestaakt.

Wij zijn van mening dat de hersendood ook in de situatie van een patiënt aan ECMO met zekerheid kan worden vastgesteld, zoals wij in deze casus hebben willen illustreren. Uitvoering van de apneustest bij patiënten aan de VA-ECMO is ingewikkelder dan bij niet-ECMO-patiënten met fataal hersenletsel. Een reductie van de bloedstroom via het VA-ECMO-systeem kan leiden tot ernstige hemodynamische instabiliteit bij ernstige cardiale disfunctie. Het stoppen van de gasstroom zou kunnen leiden tot een 'shunt' van niet-geoxygeneerd bloed in het arteriële vaatstelsel, gevolgd door hypoxie. Het uitwassen van CO₂ door het VA-ECMO-systeem is vooral afhankelijk van de gasflow die door de oxygenator stroomt. Het is veilig om deze gasstroom te reduceren tot 0,5 -1,0 l/min.³⁻⁷ Net als bij de apneustest bij mechanische beademde patiënten volgens het hersendoodprotocol, leidt de voorgestelde procedure tot een stijging van het CO₂ zonder hypoxie. Normaliter zou deze omstandigheid afdoende zijn om een adem prikkel uit te lokken. Als ondanks hypercapnie geen adem prikkel optreedt, kan daadwerkelijke afwezigheid van de adem prikkel (apneu) vastgesteld worden. In *Tabel 1* (pagina 170) staan

de stappen voor het uitvoeren van de apneustest bij VA-ECMO opgesomd.

Het valt te verwachten dat de komende jaren meer patiënten in levensbedreigende situaties met ECMO behandeld zullen worden op intensive-careafdelingen in zowel universitaire centra als in grotere perifere klinieken. Het is dan ook aannemelijk dat het aantal patiënten dat in een toestand van vermoedelijke hersendood zal geraken met deze ondersteuning eveneens zal toenemen. Daardoor zullen artsen op de intensive care vaker worden geconfronteerd met potentiële orgaandonoren en het beschreven dilemma. In een volgende herziening van het hersendoodprotocol zal met deze situatie rekening moeten worden gehouden. Tot welke toename in het aantal orgaandonaties dit zal leiden, zal de komende jaren moeten blijken.⁸

Referenties

1. Vaststellen van de dood bij postmortale orgaandonatie. Nr. 2015/13. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015.
2. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg* 2008;87:778-85.
3. Smilevitch P, Lonjaret L, Fourcade O, et al. Apnea test for brain death determination in a patient on extracorporeal membrane oxygenation. *Neurocrit Care* 2013;19:215-7.
4. Hoskote SS, Fugate JE, Wijdicks EF. Performance of an apnea test for brain death determination in a patient receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:1027-9.
5. Saucha W, Solek-Pastuska J, Bohatyrewicz R, et al. Apnea tests in the determination of brain death in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Anesthesiol Intensive Ther* 2015;47:368-71.
6. Shah V, Lazaridis C. Apnea testing on extracorporeal membrane oxygenation: case report and literature review. *J Crit Care* 2015;30:784-6.
7. Giani M, Scaravilli V, Colombo SM, et al. Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients. *Intensive Care Med* 2015;42:72-81.
8. Van der Jagt M, Lin MS, Briegel J. Optimizing apnea testing to determine brain death. *Intensive Care Med* 2015;42:117-8.