

# CT angiografi ved diagnostikk av hjernedød

Notat fra Kunnskapscenteret  
Juni 2012

 kunnskapscenteret

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)  
Notat: ISBN 978-82-8121-465-1

**Juni 2012**

 kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)*

<b>Tittel</b>	CT angiografi ved diagnostikk av hjernedød
<b>English title</b>	CT angiography used in the diagnosis of brain death
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, direktør
<b>Forfattere</b>	Brynjar Fure, forskningsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten Geir Smedslund, seniorforsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>ISBN</b>	978-82-8121-465-1
<b>Rapport</b>	Notat – 2012
<b>Prosjektnummer</b>	900
<b>Publikasjonstype</b>	Hurtigoversikt
<b>Antall sider</b>	20 (40 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Nøkkelord</b>	Hjernedød, CT angiografi, konvensjonell angiografi
<b>Sitering</b>	Fure, B, Smedslund, G. CT angiography used in the diagnosis of brain death. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke O. Petter Eldevik, avdelingsoverlege og professor dr. med., Røntgenavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge for å ha bidratt med sin ekspertise som ekstern fagfelle i dette prosjektet. Vi vil også takke våre interne fagfeller Kjetil Gundro Brurberg, forsker, og Åse Skår, seniorrådgiver, for verdifulle innspill. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, juni 2012

# Hovedfunn

Konvensjonell cerebral angiografi har tradisjonelt vært brukt før organodonasjon for å bekrefte at blodstrømmen til hjernen er opphørt hos personer med kliniske tegn på hjernedød. For de fleste indikasjoner er denne undersøkelsen erstattet av nyere radiologiske metoder. En av de nyere metodene, CT angiografi, er i dag bare tilgjengelig ved noen få sykehus i Norge. Det er derfor aktuelt å vurdere om CT angiografi kan erstatte konvensjonell cerebral angiografi ved diagnostikk av hjernedød.

Vi tok utgangspunkt i en oppdatert retningslinje fra American Academy of Neurology publisert i 2010. Retningslinjen konkluderte med at det ikke er tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for å avgjøre om CT angiografi kan påvise opphørt blodtilførsel til hjernen med høy diagnostisk nøyaktighet.

Vi utførte søk etter forskningslitteratur publisert etter litteratursøket i den amerikanske retningslinjen (mai 2009), og inkluderte en primærstudie. Studien viste lav sensitivitet (0,38 %) av CT angiografi sammenlignet med konvensjonell cerebral angiografi ved diagnostikk av hjernedød. Dette innebærer at:

- Basert på forskningslitteratur identifisert ved systematisk litteratursøk, er det ikke mulig å konkludere om den diagnostiske nøyaktigheten av CT angiografi for å bekrefte om blodstrømmen til hjernen er opphørt, er like god som ved konvensjonell cerebral angiografi.

En beslutning om å endre praksis slik at CT angiografi blir rutineundersøkelse for å påvise opphørt blodstrøm til hjernen, må derfor i stor grad basere seg på andre faktorer enn forskning alene, f. eks spesialistenes kliniske erfaring og kompetanse samt hva som er praktisk mulig.

## Tittel:

CT angiografi ved diagnostikk av hjernedød

## Publikasjonstype:

Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap - med kort tidsfrist og med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering.

## Svarer ikke på alt:

- Ikke omfattende søkestrategi
- Søk i få litteraturbaser
- Ingen gradering av studienes kvalitet
- Ikke vurdert av eksterne fagfelle
- Enkel intern kvalitetssjekk av prosjektplan og sluttprodukt
- Ingen anbefalinger

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

## Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet oktober 2011.

## Fagfelle:

O.Petter Eldevik  
Avdelingsoverlege og professor dr med,  
Røntgenavdelingen,  
Universitetssykehuset Nord-Norge

# Key messages (English)

Conventional cerebral angiography has, prior to organ donation, been used to confirm that the blood flow to the brain has ceased in patients with clinical signs compatible with brain death. Conventional angiography has been replaced by newer imaging methods, like CT angiography, in a small number of hospitals in Norway. It is therefore of interest to evaluate whether CT angiography should replace conventional angiography in the diagnosis of brain death.

We identified an updated guideline from the American Academy of Neurology published in 2010 (literature search in May 2009) which concluded that, based on available research, it is not possible to decide whether new methods such as CT angiography can diagnose cessation of cerebral blood flow with high diagnostic accuracy.

We also performed an updated search for literature published after May 2009, and included one study that showed:

- Low sensitivity (0,38 %) of cerebral CT angiography compared to conventional cerebral angiography in patients with clinical signs of brain death.

A decision to change practice through replacing conventional angiography by CT angiography, therefore, must rely not only on research, but also on the experience of the clinical experts and an evaluation of what is considered to be realistic in clinical practice.

## Title:

CT angiography used in the diagnosis of brain death

## Type of publication:

### Rapid review

A rapid review is a review that makes use of less comprehensive methods than a systematic review due to limited time-frame, e.g. less comprehensive search strategy, search in fewer databases, no grading of the quality of selected studies, no external peer review, and simpler quality check of both project plan and final manuscript.

## Doesn't answer everything:

- Limited search strategy
- Search in few databases
- No grading of study quality
- No recommendations

## Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

## Updated:

Last search for studies: September and October 2011.

## Peer review:

O. Petter Eldevik, avdelingsoverlege og professor dr med, Universitetssykehuset Nord-Norge

---

# Innhold

<b>HOVEDFUNN</b>	<b>2</b>
<b>KEY MESSAGES (ENGLISH)</b>	<b>3</b>
<b>INNHold</b>	<b>4</b>
<b>FORORD</b>	<b>5</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>6</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>7</b>
<b>METODE</b>	<b>9</b>
Litteratursøking	9
Inklusjonskriterier	9
Eksklusjonskriterier	10
Artikkelutvelging	10
<b>RESULTAT</b>	<b>12</b>
<b>DISKUSJON</b>	<b>17</b>
<b>KONKLUSJON</b>	<b>20</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>21</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>23</b>
Begrepsforklaringer	
Ekskluderte studier	
Sjekkliste diagnostiske tester	
Sjekkliste systematiske oversikter	
Fullstendig søkestrategi	

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag av Helsedirektoratet å oppsummere tilgjengelig forskning om diagnostisk nøyaktighet av CT angiografi sammenlignet med konvensjonell angiografi ved diagnostikk av hjernedød. Dette notatet er tenkt som et dokumentasjonsgrunnlag for nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk av hjernedød.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektkoordinator: Geir Smedslund, seniorforsker, Kunnskapssenteret
  - Prosjektansvarlig: Brynjar Fure, forskningsleder, Kunnskapssenteret
- Eksterne prosjektmedarbeidere:
- Jorunn Svendsen, seniorrådgiver, Avdeling sykehustjenester, Helsedirektoratet
  - Jørgen Holmboe, seniorrådgiver, Avdeling sykehustjenester, Helsedirektoratet

Notatet er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Brynjar Fure  
*Seksjonsleder*

Geir Smedslund  
*Prosjektleder*

---

# Problemstilling

I dette notatet ønsket vi å finne svar på om CT angiografi har like god diagnostisk nøyaktighet som konvensjonell cerebral angiografi ved diagnostikk av hjernedød hos personer som holdes kunstig i live i respirator med sikte på organdonasjon.

Tradisjonelt har konvensjonell cerebral angiografi vært benyttet for diagnostikk av opphørt blodtilførsel til hjernen som er et av kriteriene for å stille diagnosen hjernedød. Konvensjonell cerebral angiografi er i dag for de fleste indikasjonsstillinger erstattet av nyere metoder. For eksempel benyttes CT angiografi ved diagnostikk av medfødte og ervervede karforandringer i hjernen. Dette har medført at konvensjonell cerebral angiografi bare er tilgjengelig ved noen få sykehus i Norge.

Helsedirektoratet ønsker å kartlegge relevant forskning vedrørende CT angiografi ved diagnostikk av hjernedød før det foretas en faglig henvendelse til Norsk nevro-radiologisk forening med forespørsel om eventuell praksisendring ved at konvensjonell cerebral angiografi erstattes av CT angiografi også for denne indikasjonen.



---

# Innledning

---

## Diagnostikk av hjernedød

---

Diagnostikk av hjernedød er aktuelt ved organdonasjon fra antatt hjernedøde personer som holdes kunstig i live i respirator. Kriteriene for å stille diagnosen hjernedød er i følge Lov om transplantasjon § 2:

1. Erkjent intrakraniell sykdomsprosess
2. Total bevisstløshet (som ikke er medikamentelt betinget)
3. Opphør av åndedrett
4. Opphør av alle hjernenervereflekser
5. Opphør av hjernens elektriske aktivitet
6. Opphør av blodtilførsel til hjernen påvist ved cerebral angiografi

Alle kriteriene skal være oppfylt for å stille diagnosen hjernedød.

Kriterium 2 og 4 vurderes ved klinisk nevrologisk undersøkelse, blant annet ved undersøkelse av pupillerefleksene, kornearefleksene, okulocefal refleks og okulovestibulær refleks med innsprøyting av isvann i øregangene. Opphørt åndedrett undersøkes ved hjelp av apnétest, da respirator midlertidig kobles fra pasienten slik at eventuell egenrespirasjon kan observeres. Opphør av elektrisk aktivitet i hjernen påvises ved hjelp av EEG med elektroder som festes på hodebunnen slik at hjernens elektriske aktivitet kan registreres. Opphør av elektrisk aktivitet i hjernen kan leses av som isoelektrisk EEG ("flatt EEG").

Undersøkelser som benyttes i diagnostikken av hjernedød i tillegg til klinisk undersøkelse, omtales i denne sammenhengen som tilleggsundersøkelser.

---

## Konvensjonell cerebral angiografi og CT angiografi

---

Påvisning av opphørt blodtilførsel til hjernen forutsetter at det utføres radiologisk undersøkelse av hjernens blodkar (angiografi). Tradisjonelt har opphørt blodtilførsel til hjernen vært undersøkt ved hjelp av konvensjonell cerebral angiografi (også kalt agonal angiografi). Kontrastvæske blir da sprøytet inn i hovedpulsåren via et kateter

i lyskepulsåren, kalt arkusangiografi, eller selektivt i de fire pulsårene som forsyner hjernen med blod (høyre og venstre arteria karotis samt høyre og venstre arteria vertebralis), kalt 4-karsangiografi. På denne måten kan blodstrømmen i hjernens pulsårer vurderes. Konvensjonell cerebral angiografi var tidligere en rutineundersøkelse ved større sykehus i Norge, men er i dag i stor grad erstattet av nyere radiologiske metoder, først og fremst cerebral CT angiografi med intravenøs kontrast. Mens konvensjonell cerebral angiografi er en invasiv undersøkelse som krever høyspesialisert radiologisk kompetanse, er CT angiografi mindre invasiv (intravenøs tilgang) og tilgjengelig ved de fleste norske sykehus. Av den grunn er kompetansen til å utføre og tolke konvensjonell cerebral angiografi mangelfull ved de fleste norske sykehus med unntak av noen få universitetssykehus. Overføring av pasienter fra mindre sykehus til disse universitetssykehusene for diagnostikk av hjernedød kan forsinke diagnosen, og bidra til at færre organdonasjoner blir realisert.

---

## **Andre tilleggsundersøkelser**

---

Transkraniell doppler kan påvise fravær av blodstrøm i de store hjernearteriene (arteria cerebri media, anterior og posterior samt kommunikantarteriene) ved ultralydundersøkelse gjennom tinningbenet og i arteria basilaris ved ultralydundersøkelse gjennom nakken (1). Transkraniell doppler er i dag tilgjengelig ved flere større sykehus i Norge, men undersøkelsen forutsetter betydelig erfaring hos undersøkeren for å kunne skille opphørt blodstrøm til hjernen fra manglende registrering av blodstrøm som følge av tekniske forstyrrelser (artefakter) eller manglende benvindu (innsyn) gjennom tinningbenet.

Nukleærmedisinsk undersøkelse med hjerne-SPECT etter intravenøs injeksjon av en radioisotop benyttes i noen land i forbindelse med diagnostikk av hjernedød. Manglende opptak av den injiserte radioisotopen i hjernevevet ("hollow skull") tolkes som uttrykk for manglende tilførsel av blod til hjernen (1).

Visual evoked potential (VEP), sensory evoked potential (SEP) og brainstem auditory evoked response (BAER) benyttes også i noen land ved diagnostikk av hjernedød (2). Disse undersøkelsene er nevrofysiologiske diagnostiske tester som vurderer funksjonen i henholdsvis synsbaner, sensoriske baner og hørselsbaner.

---

# Metode

Vi utførte et innledende litteratursøk hvor vi fant en retningslinje fra American Academy of Neurology publisert i 2010 (3). Denne retningslinjen var også var identifisert av Helsedirektoratet. I et møte med Helsedirektoratet i juni 2011 foreslo Kunnskapscenteret å bruke denne oppdaterte retningslinjen som utgangspunkt ved besvaring av bestillingen. Ettersom litteratursøket i retningslinjen omfattet litteratur som var publisert før mai 2009, ble vi enige om å oppdatere retningslinjen med søk etter relevant forskningslitteratur publisert etter mai 2009.

---

## Litteratursøking

---

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library
- Center for Reviews and Dissemination (CRD)
- Ovid MEDLINE
- Embase
- ISI – Web of Science

Forskningsbibliotekar Hege Sletsjøe ved Helsedirektoratet planla og utførte samtlige søk som ble utført 29.09.11 og 03.10.11. Søket omfattet litteratur publisert i perioden 2009 – 2011. Den fullstendige søkestrategien er gitt ut i et eget vedlegg til denne rapporten (vedlegg 7).

---

## Inklusjonskriterier

---

Design: Systematiske oversikter og tverrsnittstudier med referansestandard

**Populasjon:** Personer som utredes med tanke på hjernedød og organ-donasjon. Alle aldre og alle diagnoser.

**Indekstest:** CT angiografi av hjernens blodforsyning

**Referansestandard:** Konvensjonell intraarteriell cerebral angiografi (agonal angiografi)

**Utfall:** Sensitivitet, spesifisitet, negativ prediktiv verdi, positiv prediktiv verdi, likelihood ratio positiv og negativ

---

## **Eksklusjonskriterier**

---

Vi ekskluderte studier som ikke hadde benyttet CT angiografi som intervensjon og konvensjonell cerebral angiografi som sammenligning. Ikke-systematiske oversikter ble ekskludert.

---

## **Artikkelutvelging**

---

To personer vurderte hver for seg tittel og abstrakt. Hvis minst en prosjektmedarbeider vurderte tittel eller abstrakt som mulig relevant i forhold til inklusjonskriteriene, ble publikasjonen bestilt i fulltekst for videre vurdering. To personer vurderte så uavhengig av hverandre om fulltekstpublikasjonen møtte inklusjonskriteriene.

## **Kvalitetsvurdering**

Prosjektmedarbeiderne vurderte uavhengig av hverandre den inkluderte studien ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for diagnostiske tester/metoder (se vedlegg 3). Den oppdaterte retningslinjen fra American Academy of Neurology ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter (se vedlegg 4).

---

## **Dataauthenting og dataanalyse**

---

Dataauthenting ble utført av en av prosjektmedarbeiderne (BF), og senere gjennomgått sammen med en annen prosjektmedarbeider (GS). I den inkluderte studien, var testens diagnostiske nøyaktighet ikke angitt. Sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi, negativ prediktiv verdi samt likelihood ratio positiv og negativ ble regnet ut ved at data fra publikasjonen ble satt opp i en 2 x 2 tabell i SPSS på følgende måte:

		<b>Referansestandard (konvensjonell cerebral angiografi)</b>		
		+	-	
<b>Diagnostisk test (CT angiografi)</b>	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
	Totalt	a + c	b + d	N

+: Positiv test, det vil i denne sammenhengen si at testen påviser opphørt blodtilførsel til hjernen (hjernedød)

-: Negativ test, det vil i denne sammenhengen si at testen ikke påviser opphørt blodtilførsel til hjernen (ikke hjernedød)

Sensitivitet:  $a/a + c$

Spesifisitet:  $d/b + d$

Positiv prediktiv verdi:  $a/a + b$

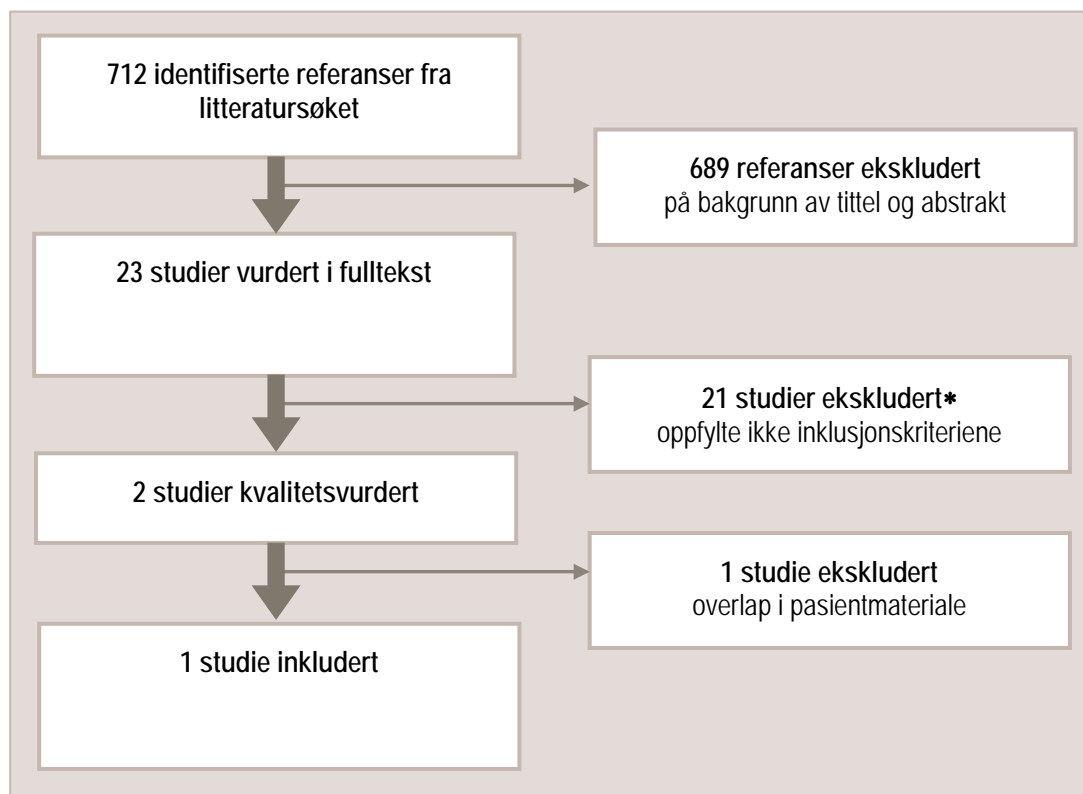
Negativ prediktiv verdi:  $d/c + d$

Likelihood ratio positiv (LR+): sensitivitet/(1- spesifisitet)

Likelihood ratio negativ (LR-): (1-sensitivitet)/spesifisitet

# Resultat

Ved oppdateringssøk etter litteratur publisert etter mai 2009 ble det identifisert 712 referanser. Vi identifiserte ingen systematiske oversikter som omhandlet diagnostisk nøyaktighet av CT angiografi sammenlignet med konvensjonell cerebral angiografi. Etter gjennomlesing av abstrakter og publikasjoner i fulltekst fant vi én studie som tilfredsstilte inklusjonskriteriene (4).



Figur 1. identifisering av den inkluderte studien

\*En studie ble ekskludert fordi den også inngikk i retningslinjen av Wijdicks et al.

Liste over publikasjoner som ble ekskludert etter vurdering i fulltekst finnes i vedlegg 2.

---

## Retningslinjen fra American Academy of Neurology 2010

---

Basert på Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter har vi vurdert den amerikanske retningslinjen av Wijdicks og medarbeidere (3) til å være av moderat til lav kvalitet. Det var særlig mangelfull beskrivelse av litteratursøk og mangelfull sammenstilling av resultatene som trakk ned kvaliteten (Vedlegg 4)

Retningslinjen fra American Academy of Neurology i 2010 (3) hadde som mål å besvare fem forskningsspørsmål relatert til temaet hjernedød. Et av disse spørsmålene var sammenfallende med det spørsmålet som Helsedirektoratet stilte i sin bestilling til Kunnskapssenteret:

Kan CT angiografi identifisere pasienter med hjernedød med akseptabel diagnostisk nøyaktighet?

De øvrige forskningsspørsmålene som besvares i retningslinjen av Wijdicks og medarbeidere fokuserte på om pasienter som oppfyller hjernedødkriteriene kan komme tilbake til et meningsfullt liv, hvor lenge slike pasienter må observeres for å kunne fastslå at nevrologiske funksjoner har opphørt permanent, om reflektoriske motoriske funksjoner kan imitere bevart hjernefunksjon ved hjernedød og endelig sikkerhet ved apnétesten.

For å besvare spørsmålet om diagnostisk nøyaktighet av CT angiografi hadde forfatterne av retningslinjen identifisert totalt seks studier, hvorav fem (5-9) ble klassifisert som klasse IV-studier og én (10) som klasse III-studie i følge skjemaet "Classification of Evidence Scheme for Studies of Diagnostic Accuracy" (3) (Appendix, e-3a). Klasse IV-studier innebærer i følge dette skjemaet kasuistikker, ekspert- eller konsensusuttalelser, mens klasse III-studier omfatter kasus-kontrollstudier eller kohortestudier hvor den diagnostiske testen og referansetesten er utført og tolket av forskjellige personer, og hvor det er mulig å regne ut diagnostisk nøyaktighet basert på data i publikasjonen.

To av studiene som var inkludert i den amerikanske retningslinjen tilfredsstilte også våre inklusjonskriterier. Begge disse studiene var klassifisert som klasse IV-studier. Forfatterne i disse studiene hadde imidlertid ikke oppgitt nøyaktige resultater av konvensjonell angiografi og CT angiografi for hver enkelt av de inkluderte pasientene. Av den grunn kunne vi ikke utføre statistiske analyser med tanke på diagnostisk nøyaktighet av CT angiografi. De to studiene i den amerikanske retningslinjen som tilfredsstilte våre inklusjonskriterier er beskrevet nedenfor:

- Combes og medarbeidere (Frankrike, 2007) (5) inkluderte 43 pasienter som klinisk var hjernedøde. CT angiografi og konvensjonell angiografi ble utført hos alle pasientene. Konvensjonell angiografi viste opphørt blodstrøm i hjernen hos alle, mens CT angiografi påviste blodstrøm hos 13

(30,2 %) av de 43 pasientene noe som ga en sensitivitet på 69,7 %. Spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi samt likelihood ratio positiv og negativ var ikke oppgitt. Ettersom forfatterne ikke oppga funn ved konvensjonell angiografi og CT angiografi for hver enkelt pasient, utførte vi heller ikke nye analyser. Basert på Kunnskapssenterets sjekklister for diagnostiske tester vurderte vi denne studien til å være av høy kvalitet (Vedlegg 5).

- Frampas og medarbeidere (Frankrike, 2009) (7) inkluderte 105 pasienter som oppfylte de kliniske kriteriene for hjernedød. Alle pasientene gjennomgikk CT angiografi som viste sensitivitet fra 62,8 % (ved en 7-punktsskala for påvisning av blodstrøm i følgende kar: perikallosaarteriene, kortikale segmenter av arteria cerebri media, interne cerebrale vener og store cerebrale vener) til 85,7 % (ved en forenklet 4-punktsskala for påvisning av blodstrøm i følgende kar: arteria cerebri media og interne cerebrale vener) med EEG eller konvensjonell angiografi som referansetest. Ettersom forfatterne ikke oppga resultater av konvensjonell angiografi og CT angiografi for hver enkelt pasient, utførte vi ikke nye analyser. Basert på Kunnskapssenterets sjekklister for diagnostiske tester vurderte vi denne studien til å være av lav kvalitet (Vedlegg 6)

De øvrige studiene som ble inkludert i den amerikanske retningslinjen var tre andre klasse-IV studier og én klasse III-studie.

Klasse-III studien av Dupas og medarbeidere fra 1998 (10) var en kasus-kontrollstudie som viste opphørt blodtilførsel i hjernen målt ved CT angiografi hos 14 pasienter som var diagnostisert som hjernedøde ved klinisk undersøkelse. Tilleggsundersøkelsene som ble benyttet var EEG (n=7), konvensjonell cerebral angiografi (n=5) eller begge (n=2). Sensitiviteten av CT angiografi ble oppgitt til 100 %. Denne studien tilfredstilte ikke inklusjonskriteriene som ble definert for dette notatet.

De øvrige tre klasse IV-studiene var pasientserier som inkluderte pasienter med kliniske funn forenelig med hjernedød hvor forskjellige tilleggsundersøkelser ble utført.

- Quesnel og medarbeidere (Frankrike, 2007) (9) inkluderte 21 pasienter med kliniske tegn på hjernedød. CT angiografi ble utført på alle pasientene, og EEG ble benyttet som referansetest. Alle pasientene hadde utslukket elektrisk aktivitet i hjernen målt ved EEG, mens bare 11 av 21 pasienter hadde opphørt blodtilførsel til hjernen ved CT angiografi. Sensitiviteten av



CT angiografi sammenlignet med EEG var 52,4 %. Denne studien tilfredsstilte ikke inklusjonskriteriene som ble definert for dette notatet.

- Escudero og medarbeidere (Spania, 2009) (6) inkluderte 27 pasienter. CT angiografi ble sammenlignet med klinisk nevrologisk undersøkelse og EEG, og viste en sensitivitet på 89 %. Studien tilfredsstilte ikke inklusjonskriteriene som ble definert for dette notatet.
- Greer og medarbeidere (USA, 2009) (8) omtalte en kasuistikk hvor en pasient fikk påvist opphørt blodstrøm til hjernen ved CT angiografi, men bevart cerebral blodstrøm vurdert ved transkranieell doppler. Denne publikasjonen tilfredsstilte ikke inklusjonskriteriene som ble definert for dette notatet.

Wijdicks og medarbeidere konkluderte med at alle studiene hadde høy risiko for systematiske skjevheter, og at det basert på tilgjengelig forskning, ikke er mulig å avgjøre om man med nyere tilleggundersøkelser (inkludert CT angiografi) kan stille diagnosen hjernedød med høy diagnostisk nøyaktighet.

Forfatterne presiserer at anbefalingene som gis i retningslinjen er basert på forfatternes oppfatninger, og ikke på forskningskunnskap. I sine anbefalinger angir forfatterne at tilleggundersøkelser som CT angiografi kan benyttes når diagnosen hjernedød er usikker etter klinisk nevrologisk undersøkelse eller når apnétesten ikke kan utføres.

---

### **Primærstudie fra Bohatyrewicz og medarbeidere 2010**

---

Vurdert ut fra Kunnskapssenterets sjekkliste for diagnostiske tester/metoder har den inkluderte studien av Bohatyrewicz og medarbeidere (4) høy kvalitet (Vedlegg 3).

Bohatyrewicz og medarbeidere (4) inkluderte 24 pasienter med kliniske funn forenelige med hjernedød som alle ble undersøkt med CT angiografi. Konvensjonell cerebral angiografi ble også utført hos alle pasientene, og viste opphørt blodstrøm i hjernens pulsårer hos alle unntatt tre pasienter som hadde påvisbar blodstrøm i arteria cerebri media (n=2) og anterior (n=1). CT angiografi viste fylning av arteria cerebri anterior (A2-segmentet) hos 14 av pasientene, og i arteria cerebri media (M1-segmentet) hos én pasient. Ingen av pasientene hadde blodtilførsel i de mest distale grenene av arteria cerebri media (M4-segmentene).

Tabell 2 beskriver påvist blodstrøm i hjernens pulsårer ved CT angiografi og konvensjonell cerebral angiografi, fremstilt som en 2 x 2 tabell.

Tabell 2. 2 x 2 tabell med validering av CT angiografi versus konvensjonell cerebral angiografi (referansetest).

		<b>Konvensjonell cerebral angiografi</b>		
		Intrakraniell blodstrøm ikke påvist	Intrakraniell blodstrøm påvist	Totalt
<b>CT angiografi</b>	Intrakraniell blodstrøm ikke påvist	8	1	9
	Intrakraniell blodstrøm påvist	13	2	15
Totalt		21	3	N = 24

Påvist intrakraniell blodstrøm innebærer at blodstrøm er påvist i et eller flere segmenter av arterielle blodkar innenfor hodeskallen.

Diagnostisk nøyaktighet av CT angiografi i studien av Bohatyrewicz og medarbeidere var:

Sensitivitet:	$8/(8 + 13) = 0,38 \%$
Spesifisitet:	$2/(1 + 2) = 0,67 \%$
Positiv prediktiv verdi:	$8/(8 + 1) = 0,89 \%$
Negativ prediktiv verdi:	$2/(13 + 2) = 0,13 \%$
Likelihood ratio positiv:	$0,38/(1 - 0,67) = 1,15 \%$
Likelihood ratio negativ:	$(1 - 0,38)/0,67 = 0,93 \%$

---

# Diskusjon

I dette notatet ønsket vi å finne svar på om CT angiografi brukt ved diagnostikk av hjernedød, har like god diagnostisk nøyaktighet som konvensjonell cerebral angiografi. Vi tok utgangspunkt i en retningslinje fra American Academy of Neurology publisert i 2010 (3) som konkluderte med at det, basert på forskningskunnskap, ikke er mulig å avgjøre om nyere tilleggsundersøkelser som f. eks CT angiografi kan stillediagnosen hjernedød med høy diagnostisk nøyaktighet.

Retningslinjen fra American Academy of Neurology (3) ble oppdatert med systematisk litteratursøk etter forskningslitteratur publisert etter mai 2009. Vi inkluderte én studie (4) som hadde benyttet CT angiografi sammenlignet med konvensjonell cerebral angiografi. I denne studien fant vi at sensitiviteten av CT angiografi var lav (0,38 %) mens spesifisiteten var høyere (0,67 %).

Ved diagnostikk av hjernedød er det ikke bare viktig å kunne påvise hjernedød med stor grad av sikkerhet (høy sensitivitet), men også å kunne fastslå hvilke pasienter som ikke er hjernedøde (høy spesifisitet). Ved manglende påvisning av opphørt blodstrøm til hjernen ved CT angiografi kan undersøkelsen gjentas, f. eks etter noen timer. Dette kan forsinke diagnostikken av hjernedød, og dermed bidra til færre organdonasjoner, men vil utover dette ikke ha dramatiske følger. Dersom den diagnostiske testen derimot påviser hjernedød hos en person som i realiteten ikke er hjernedød, kan en teoretisk tenke seg at organer opereres ut av en person som fortsatt er i live. Alle pasienter som gjennomgår tilleggsundersøkelser med sikte på diagnosen hjernedød, skal imidlertid oppfylle de kliniske kriteriene for hjernedød. Et av forskningsspørsmålene i retningslinjen til Wijdicks og medarbeidere var om det var mulig å komme tilbake til et meningsfullt liv etter at diagnosen hjernedød var stilt på klinisk grunnlag. Wijdicks konkluderte med at det aldri er beskrevet at en klinisk hjernedød person har våknet opp til et meningsfullt liv.

Det foreligger flere metodologiske utfordringer knyttet til validering av CT angiografi med konvensjonell cerebral angiografi som referansetest (gullstandard).

## Referansestandard

Tradisjonelt har konvensjonell cerebral angiografi vært benyttet som gullstandard ved undersøkelser av hjernens pulsårer. Årsaken til dette er at konvensjonell angiografi var den første metoden som ble tilgjengelig for bildefremstilling av blodtilførsel-

len til hjernen. Først i løpet av det siste tiåret har nyere undersøkelsesmetoder som CT angiografi for alvor blitt tilgjengelige i norske sykehus. Nye undersøkelsesmetoder blir ofte validert med eldre undersøkelsesmetoder som gullstandard, til tross for at gullstandard, slik tilfellet er ved konvensjonell cerebral angiografi, har fått sin posisjon gjennom tradisjon, og ikke basert på vitenskapelig validering tilsvarende den de nye metodene blir gjenstand for.

I dag er det bare de største radiologiske sentra med kompetanse innen intervensjonsradiologi som kan delta i studier med konvensjonell cerebral angiografi. Av den grunn har det allerede i flere år vært vanskelig å gjennomføre gode valideringsstudier av CT angiografi og andre nyere tilleggsundersøkelser med konvensjonell cerebral angiografi brukt som referansetest.

### **Definisjon av opphørt blodtilførsel til hjernen.**

Det er ikke full konsensus om hva opphørt blodtilførsel til hjernen innebærer. I Tabell 2 har vi definert opphørt blodtilførsel som fravær av blod i pulsårene innenfor kraniet. I franske retningslinjer fra 2007 (11) defineres radiologiske tegn på hjernedød som fravær av blodstrøm i arteria cerebri media samt i hjernens vener ved CT angiografi, mens blodtilførsel i de øvrige pulsårene (arteria cerebri anterior og posterior samt arteria basilaris) ikke tas med i vurderingen av diagnosen hjernedød.

Diagnostikk av hjernedød er utfordrende. Den kliniske undersøkelsen av bevissthet og hjernenervefunksjoner forutsetter at pasientens sentralnervesystem ikke er påvirket av medikamenter som f. eks narkosemidler eller beroligende preparater. Det er også utfordringer knyttet til tilleggsundersøkelsene som benyttes ved diagnostikk av hjernedød. EEG-registreringer utført ved en intensivavdeling inneholder ofte artefakter (forstyrrelser) som kan gjøre tolkningen vanskelig. I tillegg registrerer EEG primært elektrisk aktivitet i korteks cerebri (hjernebarken) på hjernens overflate, og i mindre grad elektrisk aktivitet i dypere hjernestrukturer.

Hjerne-SPECT er ikke tilgjengelig ved alle sykehus, og innebærer derfor at en del pasienter må flyttes til annet sykehus for å få undersøkelsen utført. I litteraturen rapporteres også at hjerne-SPECT i en del tilfeller kan påvise hjernedød først noe senere i forløpet (2). En slik forsinkelse av diagnosen hjernedød er ugunstig med tanke på organdonasjon. Transkraniell doppler er i stor grad avhengig av undersøkerens ferdighet, og begrenses av at omkring 10 % av pasientene mangler såkalt "akustisk vindu" (manglende innsyn til hjernens blodkar gjennom tinningbenet) (2). Evoked potentials er ikke i rutinemessig bruk for diagnostikk av hjernedød, og kan, i likhet med EEG, ofte være vanskelige å tolke på grunn av forstyrrelser (arterfakter).

Ettersom konvensjonell cerebral angiografi allerede er på vei ut som rutineundersøkelse i sykehus, er det lite trolig at det vil komme ny forskning som validerer CT angiografi mot konvensjonell cerebral angiografi som gullstandard. En beslutning om å endre praksis slik at CT angiografi blir rutineundersøkelse for å påvise opphørt

blodstrøm til hjernen, må derfor i stor grad basere seg på andre faktorer enn forskning alene, f. eks spesialistenes kliniske erfaring og kompetanse samt hva som er praktisk mulig.

---

# Konklusjon

Vi tok utgangspunkt i en retningslinje fra American Academy of Neurology publisert i 2010 som konkluderte med at det, basert på tilgjengelig forskning, ikke kan avgjøres om nyere metoder som CT angiografi kan påvise opphørt blodtilførsel til hjernen med høy diagnostisk nøyaktighet.

Ved oppdatert litteratursøk etter forskning publisert etter den amerikanske retningslinjen inkluderte vi én publikasjon:

- En polsk primærstudie med 24 pasienter fra 2010 viste lav sensitivitet (0,38 %) av CT angiografi sammenlignet med konvensjonell cerebral angiografi ved diagnostikk av hjernedød

Basert på forskningslitteratur identifisert ved systematisk litteratursøk er det ikke mulig å konkludere om den diagnostiske nøyaktigheten av CT angiografi for å bekrefte om blodstrømmen til hjernen er opphørt er like god som ved konvensjonell cerebral angiografi.

---

# Referanser

1. Beltramello A, Ricciardi GK, Pizzini EB, Piovan E. Updates in the determination of brain death. *Neuroradiology Journal* 2010;23(2):145-50.
2. Busl KM, Greer DM. Pitfalls in the diagnosis of brain death. *Neurocritical Care* 2009;11(2):276-87.
3. Wijidicks EFM, 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(23):1911-8.
4. Bohatyrewicz R, Sawicki M, Walecka A, Walecki J, Rowinski O, Bohatyrewicz A, et al. Computed tomographic angiography and perfusion in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc* 2010;42(10):3941-6.
5. 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(1):16-20.
6. Escudero D, Otero J, Marques L, Parra D, Gonzalo JA, Albaiceta GM, et al. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. *Neurocrit Care* 2009;11(2):261-71.
7. Frampas E, Videcoq M, de KE, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(8):1566-70.
8. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care* 2009;11(2):272-5.
9. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, Marro B, Payen L, Lember N, et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 2007;33(12):2129-35.
10. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(4):641-7.
11. Leclerc X. [CT angiography for the diagnosis of brain death: recommendations of the French Society of Neuroradiology (SFNR)]. *J Neuroradiol* 2007;34(4):217-9.

12. Escudero D. Brain death diagnosis. *Medicina Intensiva* 2009;INTENSIVA.(4):185-95.
13. Hindy-Francois C, Orliaguet G, Meyer P, Carli P, Blanot S, Hertz-Pannier L, et al. Pediatric brain death diagnosis in the view of organ donation in France. *Transplantation* 2009;87(4):616-7.
14. Joffe AR. Brain Death is Not Death: A Critique of the Concept, Criterion, and Tests of Brain Death. *Reviews in the Neurosciences* 2009;20(3-4):187-98.
15. Latronico N, Rasulo FA. To the Editor. *Neurology* 2011;76(5):489.
16. Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Gopcevic A, Vucic M, Kriksic V, Demarin V. Transcranial Doppler in brain death confirmation in clinical practice. *Ultraschall in der Medizin* 2011;32(1):62-6.
17. Machado C. Diagnosis of brain death. *Neurology International* 2010;2(2):7-13.
18. Machado C, Perez J, Scherle C, Korein J. When are ancillary tests recommended in brain death confirmation? *Internet Journal of Neurology* 2010;12(2)
19. Muller S. Revival of the brain death debate. *Ethik in der Medizin* 2010;22(1):5-17.
20. Musacchio M, Meyer A, Manoila I, Lebidensky A, Zinck J-C, Oesterle H, et al. CT angiography in brain death diagnosis: Clinical experience in 184 patients. *Neuroradiology Journal* 2010;Conference: 19th Symposium Neuroradiologicum - The World Congress of Diagnostic and Therapeutic Neuroradiology Bologna Italy. Conference Start: 20101004 Conference End: 20101009. Conference Publication:(var.pagings):361.
21. Pellon R, de Lucas EM, Fernandez CG, Florez AF, Piedra T. Usefulness of addition of CT perfusion to CT angiography for brain death diagnosis in a child. *Neuropediatrics* 2010;41(4):189-92.
22. Reimers CD, Pulkowski U. FAQs in the diagnosis of brain death: Recommendations for procedures. *Aktuelle Neurologie* 2009;36(6):313-22.
23. Savard M, Turgeon AF, Garipey JL, Trottier F, Langevin S. Selective 4 vessels angiography in brain death: a retrospective study. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2010;37(4):492-7.
24. Scripko PD, Greer DM. An update on brain death criteria: A simple algorithm with complex questions. *Neurologist* 2011;17(5):237-40.
25. Sawicki M, Walecka A, Kordowski J, Poncyljusz W, Gabrysz-Trybek E, Maczka M, et al. Computed Tomographic Angiography in the evaluation of brain death. *Polish Journal of Radiology* 2009;74(2):22-7.
26. Societe Francaise dN, Societe Francaise dR, Agence dlB. Recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. *Journal of Neuroradiology* 2011;38(1):36-9.
27. Wijdicks EF. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. *Neurology* 2010;75(1):77-83.



# Vedlegg 1

<b>Begrepsforklaringer</b>	
<b>A2</b>	Et av avsnittene i arteria cerebri anterior (se dette)
<b>Angiografi</b>	Røntgenundersøkelse som fremstiller blodårer i kroppen, f. eks pulsårer og vener
<b>Apnétest</b>	Test som vurderer ev. egenrespirasjon ved frakopling av respirator
<b>Arkusangiografi</b>	Angiografi med innsprøyting av kontrastvæske i hovedpulsåren (aortabuena)
<b>Arteria basilaris</b>	Pulsåre som dannes fra begge arteriae vertebrales, og som forsyner den bakre delen av hjernen med blod
<b>Arteria cerebri anterior</b>	Den fremre pulsåren i hjernen; forsyner deler av pannelappen med blod
<b>Arteria cerebri media</b>	Den midtre pulsåren i hjernen; forsyner den største delen av hjernen med blod
<b>Arteria cerebri posterior</b>	Den bakre pulsåren i hjernen; forsyner i hovedsak den bakre delen av hjernen (isselappen) med blod
<b>Arteria karotis</b>	Halspulsåren
<b>Arteria vertebralis</b>	Nakkepulsåren
<b>BAER</b>	Brainstem auditory evoked response. Nevrofysiologisk undersøkelse som vurderer funksjon i hørselsbanen
<b>Cerebral</b>	Adjektiv av ordet cerebrum som betyr hjerne
<b>CT</b>	Computer tomografi; en røntgenundersøkelse som fremstiller organer og vev i kroppen
<b>CT angiografi</b>	CT med fremstilling av blodårer i kroppen, f. eks pulsårer eller vener
<b>EEG</b>	Elektroencefalografi; en nevrofysiologisk undersøkelse som

	leser av elektrisk aktivitet i hjernen
<b>Evoked potentials</b>	Nevrofysiologisk undersøkelse som måler tiden (latensen) fra sansestimulering til stimuli har nådd frem til hjernen
<b>Fire-karsangiografi</b>	Angiografi med innsprøyting av kontrastvæske selektivt i begge halspulsårene og begge nakkepulsårene
<b>Gullstandard</b>	En diagnostisk test som anses å være den best tilgjengelige
<b>Kalorisk prøve</b>	En test som vurderer hjernestammefunksjon hos bevisstløse personer ved hjelp av innsprøyting av isvann i øregangen
<b>Konvensjonell angiografi</b>	Angiografi med innsprøyting av kontrastvæske i en pulsåre, enten arkusangiografi eller firekarsangiografi
<b>Kommunikantarteriene</b>	Arterier som forbinder de store hjernearteriene med hverandre (fremre og bakre kommunikantarterier)
<b>Kornearefleks</b>	Refleks som utløses ved å berøre hornhinnen med en bomullsdott
<b>M1</b>	Den første (proksimale) delen av arteria cerebri media
<b>M4</b>	Del av arteria cerebri media som ligger langt ut (distalt) i karet
<b>Negativ prediktiv verdi</b>	Sannsynligheten for at en person som ikke har utslag på en diagnostisk test ikke har den sykdommen det testes for
<b>Okkulocefalrefleks</b>	Refleks som utløses ved å rotere hodet mot siden; vurderer hjernestammefunksjonen
<b>Okkulovestibulærrefleks</b>	Refleks som utløses ved å sprøyte isvann i øregangene; vurderer hjernestammefunksjonen
<b>Positiv prediktiv verdi</b>	Sannsynligheten for at en person med utslag på en diagnostisk test har den sykdommen det testes for
<b>Pupillerefleks</b>	Refleks som utløses ved å lyse på øyet
<b>Sensitivitet</b>	Sannsynlighet for at en diagnostisk test kan påvise en sykdom hos personer som har sykdommen
<b>SEP</b>	Sensorisk evoked potential; en nevrofysiologisk metode som undersøker de sensoriske nervebanene i kroppen
<b>SPECT</b>	Single photon emission computed tomography; en nukleærmedisinsk metode som undersøker blodstrøm og funksjon i et organ
<b>Spesifisitet</b>	Sannsynligheten for at en diagnostisk test ikke gir utslag hos

---

	en frisk person
<b>Transkraniell doppler</b>	Ultralydundersøkelse gjennom tinningbenet og i nakken med fremstilling av blodstrømmen i hjernens pulsårer
<b>Tilleggsundersøkelse ved hjerne-dødsdiagnostikk</b>	Undersøkelser som benyttes i tillegg til klinisk undersøkelse ved diagnostikk av hjernedød
<b>VEP</b>	Visual evoked potential; en nevrofysiologisk metode som undersøker funksjonen i synsbanene

---

## Vedlegg 2

### Ekskluderte publikasjoner

Study	Cause for exclusion of study
Beltramello (1)	Non-systematic review
Busl (2)	Non-systematic review
Escudero (12)	Non-systematic review
Escudero (6)	24 patients with clinical findings compatible with brain death were examined using CT angiography, but conventional angiography was not used as comparator
Frapas (7)	105 patients with clinical findings compatible with brain death were examined using CT angiography and conventional angiography and EEG as comparator. However, the study was also included in the systematic review by Wijdicks et al (3)
Greer (8)	A case report describing a 31-year-old patient with clinical signs of brain death was examined using CT angiography. Transcranial doppler, and not conventional angiography, was used as comparator
Hindy-François (13)	28 children with clinical signs of brain death were examined with transcranial doppler and CT angiography, but not with conventional angiography
Joffe (14)	Non-systematic review
Latronico (15)	Editorial
Lovrencic-Huzjan (16)	44 patients with clinical findings compatible with brain death were examined using transcranial doppler. CT angiography was performed in 10 patients and conventional angiography in 2 patients
Machado 1996 (17)	Non-systematic review
Machado 2010 (18)	Non-systematic review
Müller (19)	Non-systematic review
Musaccio (20)	184 patients with a clinical diagnosis of brain death were examined using CT angiography and transcranial doppler. Only very few patients (< 13 %) were examined with conventional angiography as a comparator (Conference abstract)
Pellón (21)	A case report of a 12-year-old male with clinical signs of brain death who was

	examined with CT angiography. Conventional angiography was not used as comparator
<b>Reimers (22)</b>	A review on FAQs - Frequent asked questions (questions and answers) regarding the diagnosis of brain death
<b>Savard (23)</b>	32 patients with clinical symptoms compatible with brain death were examined with selective 4-vessel conventional angiography (but not with CT angiography)
<b>Scripko (24)</b>	Non-systematic review
<b>Sawicki (25)</b>	4 patients with clinical signs of brain death were examined with CT angiography using conventional angiography as comparator. However, all 4 patients were also included in the study by Bohatyrewicz () (the only study that fulfilled the inclusion criteria of this systematic update)
<b>Société française de neuroradiologie (26)</b>	French recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. Non-systematic review
<b>Wijdicks (27)</b>	Non-systematic review

## Vedlegg 3

Sjekkliste for diagnostiske tester.  
Bohatyrewicz og medarbeidere (4).

Kan vi stole på resultatene?		Ja	Uklart	Nei
1	Var pasientene representative for dem som vil motta testen i klinisk praksis?	X		
<i>Kommentar:</i>	Alle hadde kliniske funn forenelig med hjernedød			
2	Ble inklusjons- og eksklusjonskriterier klart beskrevet?	X		
<i>Kommentar:</i>				
3	Er referansetesten ("gullstandard") valid og egnet til å stille riktig diagnose for tilstanden som testes?	X		
<i>Kommentar:</i>	Konvensjonell cerebral angiografi regnes som gullstandard ved diagnostikk i hjernens blodårer			
4	Var tidsperioden mellom referansetest og testen som vurderes kort nok til at tilstanden ikke kunne endre seg mellom de to testene?		X	
<i>Kommentar:</i>				
5	Ble alle individer eller et utvalg testet med referansetesten for å verifisere diagnosen?	X		
<i>Kommentar:</i>	Alle pasientene ble undersøkt med CT angiografi			
6	Fikk pasientene referansetesten uavhengig av testresultatene?	X		
<i>Kommentar:</i>				
7	Var referansetesten uavhengig av testen (testen er ikke en del av referansetesten)?	X		

<i>Kommentar:</i>				
8	Ble testen beskrevet så godt at den lar seg reproducere?	X		
<i>Kommentar:</i>				
9	Ble referansetesten beskrevet så detaljert at den lar seg gjenta?	X		
<i>Kommentar:</i>				
10	Ble testresultatet tolket uavhengig av resultatet fra referansestandarden?		X	
<i>Kommentar:</i>				
11	Ble referansetesten tolket uavhengig av resultatet fra testen?		X	
<i>Kommentar:</i>				
12	Vil de samme dataene som var tilgjengelige da testresultatene ble tolket, også være tilgjengelig når testen skal brukes i klinisk praksis?	X		
<i>Kommentar:</i>				
13	Er det gjort rede for tolkbare testresultater?		X	
<i>Kommentar:</i>				
14	Er det gjort rede for frafall?			X
<i>Kommentar:</i>				

**Konklusjon:** Høy kvalitet (nesten alle kriterier er møtt).

# Vedlegg 4

## Sjekkliste for systematiske oversikter. Wijidicks og medarbeidere (3)

		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?		X	
<i>Kommentar:</i>				
2	Ble det utført tilfredsstillende litteratursøk?			X
<i>Kommentar:</i>				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?	X		
<i>Kommentar:</i>				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?		X	
<i>Kommentar:</i>				
5	Er det beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?	X		
<i>Kommentar:</i> Fremgår i publikasjonens elektroniske vedlegg (e-3)				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			X
<i>Kommentar:</i>				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet		X	



	klart beskrevet?			
<i>Kommentar:</i>				
<b>8</b>	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			X
<i>Kommentar:</i>				
<b>9</b>	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	X		
<i>Kommentar:</i>				
<b>10</b>	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Middels – mangefull		

## Vedlegg 5

Sjekkliste for diagnostiske tester.  
Combes og medarbeidere (5).

Kan vi stole på resultatene?		Ja	Uklart	Nei
1	Var pasientene representative for dem som vil motta testen i klinisk praksis?	X		
<i>Kommentar:</i>	Alle hadde kliniske funn forenelig med hjernedød			
2	Ble inklusjons- og eksklusjonskriterier klart beskrevet?	X		
<i>Kommentar:</i>				
3	Er referansetesten ("gullstandard") valid og egnet til å stille riktig diagnose for tilstanden som testes?	X		
<i>Kommentar:</i>	Konvensjonell cerebral angiografi regnes som gullstandard ved diagnostikk i hjernens blodårer			
4	Var tidsperioden mellom referansetest og testen som vurderes kort nok til at tilstanden ikke kunne endre seg mellom de to testene?	X		
<i>Kommentar:</i>				
5	Ble alle individer eller et utvalg testet med referansetesten for å verifisere diagnosen?	X		
<i>Kommentar:</i>	Alle pasientene ble undersøkt med CT angiografi			
6	Fikk pasientene referansetesten uavhengig av testresultatene?	X		
<i>Kommentar:</i>				
7	Var referansetesten uavhengig av testen (testen er ikke en del av referansetesten)?	X		

<i>Kommentar:</i>				
8	Ble testen beskrevet så godt at den lar seg reproducere?	X		
<i>Kommentar:</i>				
9	Ble referansetesten beskrevet så detaljert at den lar seg gjenta?	X		
<i>Kommentar:</i>				
10	Ble testresultatet tolket uavhengig av resultatet fra referansestandard?	X		
<i>Kommentar:</i>				
11	Ble referansetesten tolket uavhengig av resultatet fra testen?	X		
<i>Kommentar:</i>				
12	Vil de samme dataene som var tilgjengelige da testresultatene ble tolket, også være tilgjengelig når testen skal brukes i klinisk praksis?	X		
<i>Kommentar:</i>				
13	Er det gjort rede for tolkbare testresultater?		X	
<i>Kommentar:</i>				
14	Er det gjort rede for frafall?	X		
<i>Kommentar:</i>				

**Konklusjon:** Høy kvalitet (nesten alle kriterier oppfylt).

# Vedlegg 6

Sjekkliste for diagnostiske tester.  
Frampas og medarbeidere (7).

Kan vi stole på resultatene?		Ja	Uklart	Nei
1	Var pasientene representative for dem som vil motta testen i klinisk praksis?	X		
<i>Kommentar:</i>	Alle hadde kliniske funn forenelig med hjernedød			
2	Ble inklusjons- og eksklusjonskriterier klart beskrevet?	X		
<i>Kommentar:</i>				
3	Er referansetesten ("gullstandard") valid og egnet til å stille riktig diagnose for tilstanden som testes?	X		
<i>Kommentar:</i>	Konvensjonell cerebral angiografi regnes som gullstandard ved diagnostikk i hjernens blodårer			
4	Var tidsperioden mellom referansetest og testen som vurderes kort nok til at tilstanden ikke kunne endre seg mellom de to testene?		X	
<i>Kommentar:</i>				
5	Ble alle individer eller et utvalg testet med referansetesten for å verifisere diagnosen?		X	
<i>Kommentar:</i>	Alle pasientene ble undersøkt med CT angiografi			
6	Fikk pasientene referansetesten uavhengig av testresultatene?		X	
<i>Kommentar:</i>				
7	Var referansetesten uavhengig av testen (testen er ikke en del av referansetesten)?	X		

<i>Kommentar:</i>				
8	Ble testen beskrevet så godt at den lar seg reproducere?	X		
<i>Kommentar:</i>				
9	Ble referansetesten beskrevet så detaljert at den lar seg gjenta?			X
<i>Kommentar:</i>				
10	Ble testresultatet tolket uavhengig av resultatet fra referansestandarden?		X	
<i>Kommentar:</i>				
11	Ble referansetesten tolket uavhengig av resultatet fra testen?		X	
<i>Kommentar:</i>				
12	Vil de samme dataene som var tilgjengelige da testresultatene ble tolket, også være tilgjengelig når testen skal brukes i klinisk praksis?	X		
<i>Kommentar:</i>				
13	Er det gjort rede for tolkbare testresultater?		X	
<i>Kommentar:</i>				
14	Er det gjort rede for frafall?	X		
<i>Kommentar:</i>				

**Konklusjon:** Lav kvalitet (få av kriteriene er oppfylt).

---

# Vedlegg 7

## **Søkehistorikk**

### **Diagnostikk av hjernedød**

**Bestilt av: Geir Smedslund, Kunnskapssenteret**

**Søk utført av: Hege Sletsjøe**

**Søk utført: 29. september og 3. oktober 2011**

**Antall treff etter dublettsjekk: 712**

**Avgrensning på år: 2009-2011**

**Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to September Week 3 2011>**

Search Strategy: 30.09.2011

---

- 1 brain death/ (6687)
- 2 Apnea/ (5833)
- 3 Brain Stem/ (27516)
- 4 ((brain\* or cerebral) adj2 (death\* or dead\* or arrest\*)).tw. (6725)
- 5 ((apnea or apnoea or confirmatory) adj2 test\*).tw. (2528)
- 6 (coma\* adj2 (irreversible or depasse or unresponsive\*)).tw. (179)
- 7 or/1-6 (44801)
- 8 exp angiography/ (180294)
- 9 angiograph\*.tw. (118564)
- 10 exp magnetic resonance angiography/ (14024)
- 11 exp tomography, x-ray computed/ (255416)
- 12 (tomograph\* or ct).tw. (298038)
- 13 or/8-12 (590399)
- 14 7 and 13 (2807)
- 15 2009\*.ed,ep,yr,dp. (1031562)
- 16 2010\*.ed,ep,yr,dp. (1155423)
- 17 2011\*.ed,ep,yr,dp. (587622)
- 18 or/15-17 (2158422)
- 19 14 and 18 (228)
- 20 sensitiv:.mp. (994334)
- 21 diagnos:.mp. (1648982)

- 22 di.fs. (1768347)
- 23 determination.tw. (295051)
- 24 or/20-23 (3603507)
- 25 19 and 24 (135)

**Database: Embase <1980 to 2011 Week 38>**

Search Strategy: 30.09.2011

---

- 1 brain death/ (8188)
- 2 apnea/ (12526)
- 3 brain stem/ (30475)
- 4 ((brain\* or cerebral) adj2 (death\* or dead\* or arrest\*)).tw. (8023)
- 5 ((apnea or apnoea or confirmatory) adj2 test\*).tw. (3241)
- 6 (coma adj2 (irreversible or depasse or unresponsive\*)).tw. (190)
- 7 or/1-6 (56373)
- 8 exp brain angiography/ (22947)
- 9 angiograph\*.tw. (138543)
- 10 magnetic resonance angiography/ (18104)
- 11 computer assisted tomography/ or computed tomographic angiography/ (397498)
- 12 (tomograph\* or ct).tw. (369344)
- 13 or/8-12 (679678)
- 14 7 and 13 (3765)
- 15 2009\*.em,dp,dd,yr. (1399633)
- 16 2010\*.em,dp,dd,yr. (1507377)
- 17 2011\*.em,dp,dd,yr. (924044)
- 18 or/15-17 (3155669)
- 19 14 and 18 (1003)
- 20 di.fs. (2327101)
- 21 predict:.tw. (824920)
- 22 specificity.tw. (295401)
- 23 determination.tw. (354350)
- 24 diagnostic accuracy/ (154077)
- 25 diagnos\*.tw. (1633501)
- 26 or/20-25 (4285785)
- 27 19 and 26 (588)

.....

**CRD**

03.10.2011

Antall treff:9

1	MeSH DESCRIPTOR brain death EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
2	(brain*) OR (cerebral*)
3	(dead ) OR (death) OR (arrest*)
4	#2 AND #3
5	MeSH DESCRIPTOR apnea EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER un- defined
6	(apnea) OR (apnoea) OR (confirmatory)
7	test*
8	#6 AND #7
9	(irreversible*) OR (depasse) OR (unresponsive*)
10	(coma*)
11	#9 AND #10
12	MeSH DESCRIPTOR brain stem EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
13	#1 OR #4 OR #5 OR #8 OR #11 OR #12
14	MeSH DESCRIPTOR angiography EXPLODE ALL TREES WITH QUALI- FIER undefined
15	(angiograph*)
16	MeSH DESCRIPTOR magnetic resonance angiography EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
17	MeSH DESCRIPTOR tomography, x-ray computed EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
18	(tomograph*) OR (ct)
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#13 AND #19
21	* IN DARE, HTA FROM 2009 TO 2011
22	#20 AND #21



## ISI – Web of Science

03.10.2011

Antall treff:

6	#5 AND #4 DocType=All document types; Language=All languages;
5	Topic=(angiograph* or ct or tomograph*) OR Title=(angiograph* or ct or tomograph*) DocType=All document types; Language=All languages;
4	#3 OR #2 OR #1 DocType=All document types; Language=All languages;
3	Topic=(((irreversible or depasse or unresponsive) near/3 (coma))) AND Title=(((irreversible or depasse or unresponsive) near/3 (coma))) DocType=All document types; Language=All languages;
2	Topic=(((apnea or apnoea or confirmatory) near/3 (test*))) OR Title=(((apnea or apnoea or confirmatory) near/3 (test*))) DocType=All document types; Language=All languages;
1	Topic=(((cerebral or brain) near/3 (dead or death or arrest*))) OR Title=(((cerebral or brain) near/3 (dead or death or arrest*))) DocType=All document types; Language=All languages;

## Cochrane

03.10.2011

Antall treff: 6 (alle fra "clinical trials")

1	MeSH descriptor Brain Death explode all trees 36
2	MeSH descriptor Apnea explode all trees 1262
3	MeSH descriptor Brain Stem explode all trees 356
4	((brain* or cerebral) NEAR/3 (death* or dead* or arrest*)):ti,ab,kw 160
5	((apnea or apnoea or confirmatory) NEAR/3 test*):ti,ab,kw 69
6	(coma* NEAR/3 (irreversible or depasse or unresponsive*)):ti,ab,kw 1

7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) 1814
8	MeSH descriptor Angiography explode all trees 5098
9	angiograph*:ti,ab,kw 7718
10	MeSH descriptor Magnetic Resonance Angiography explode all trees 310
11	MeSH descriptor Tomography, X-Ray Computed explode all trees 2872
12	(tomograph* or ct):ti,ab,kw 22953
13	(#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) 30079
14	(#7 AND #13) 99
15	(#14), from 2009 to 2011 6