

SBU BEREDER • RAPPORT 282/2018

# Bilddiagnostik vid misstanke om total hjärninfarkt

En systematisk översikt

**Rapportserie** Denna rapport hör till serien SBU Bereder. Beredning av frågor för andra myndigheters eller aktörs verksamhet eller beslut, exempelvis till nationella riktlinjer. Vetenskapligt kunskapsunderlag tas fram av medarbetare på SBU i samarbete med ämnessakkunniga. Arbetsprocessen för att ta fram underlaget varierar beroende på frågeställning och behov.

**ISSN** 1400-1403

<b>Innehållsdeklaration</b>	✓ Utvärdering av ny/etablerad metod	Framtagen i samarbete med sakkunniga
	✓ Systematisk litteratursökning	Patienter/brukare medverkat
	✓ Relevansgranskning	Etiska aspekter
	✓ Kvalitetsgranskning	Ekonomiska aspekter
	✓ Sammanvägning av resultat	Sociala aspekter
	✓ Evidensgradering gjord av SBU	✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp

Evidensgradering gjord externt  
Baseras på en systematisk litteraturöversikt  
Konsensusprocess  
Godkänd av SBU:s nämnd

**Nyckelord** Hjärndöd, Fyrkärlsangiografi, 4-kärlsangiografi, Four-vessel angiography, Datortomografi angiografi, DTA, Magnetkamera, Diffusionsviktad MR, Total hjärnfarkt

**Utgiven** April 2018

**Giltighetstid** Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

**Beställ** Denna rapport (nr 282) kan beställas från Strömberg distribution.  
Telefon: 08-779 96 85 • Fax: 08-779 96 10 • E-post: sbu@strd.se

**Produktion** Grafisk produktion av Anna Edling, SBU. Omslagsfoto: Shutterstock

**Diarienummer** SBU2017/714

**Citera denna rapport** SBU. Bilddiagnostik vid misstanke om total hjärnfarkt. En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 282. ISBN 978-91-88437-24-2.

# Innehåll

<b>1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Bakgrund</b>	<b>7</b>
	Svenska kriterier för att fastställa död	7
	Finns det andra metoder som kan användas?	9
	Riktlinjer för att fastställa hjärndöd varierar mellan olika länder	10
	Bilddiagnostiska metoder som utvärderas i rapporten	12
	— Fyrkärlsangiografi	12
	— CT-angiografi	12
	— Magnetkameraundersökning	13
	Diagnostisk tillförlighet	14
<b>3</b>	<b>Syfte och metodik för den systematiska översikten</b>	<b>15</b>
	Syfte	15
	Metodik	16
	— Frågor	16
	— Inklusionskriterier	16
	— Litteratursökning	17
	— Metodik för urval av studier	17
	— Metoder för sammanvägning av resultat	18
	— Det vetenskapliga underlagets styrka	19
<b>4</b>	<b>Resultat av den systematiska granskningen</b>	<b>21</b>
	Sensitivitet för fyrkärlsangiografi	21
	— Beskrivning av ingående studier	21
	— Bedömning av sensitivitet	23
	Sensitivitet för CT-angiografi	24
	— Beskrivning av ingående studier	24
	— Sensitivitet med klinisk diagnos som referens	26
	— Bedömning av sensitivitet med fyrkärlsangiografi som referens	28
	Sensitivitet för dMRI	29
	— Beskrivning av ingående studier	29
<b>5</b>	<b>Sammanfattning av resultaten</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>Kommentarer till resultaten</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>Projektgrupp och externa granskare</b>	<b>37</b>
	Projektgrupp	37
	— Sakkunniga	37
	— SBU	37
	Externa granskare	38
	Bindningar och jäv	38

<b>8</b>	<b>Ordförklaringar och förkortningar</b>	<b>39</b>
<b>9</b>	<b>Referenser</b>	<b>41</b>
<b>Bilaga 1</b>	<b>Sökstrategier</b>	tillgänglig på <a href="http://www.sbu.se/282">www.sbu.se/282</a>
<b>Bilaga 2</b>	<b>Exkluderade studier</b>	tillgänglig på <a href="http://www.sbu.se/282">www.sbu.se/282</a>
<b>Bilaga 3</b>	<b>Studier med hög risk för systematiska fel</b>	tillgänglig på <a href="http://www.sbu.se/282">www.sbu.se/282</a>
<b>Bilaga 4</b>	<b>Tabeller, beskrivning av studier</b>	tillgänglig på <a href="http://www.sbu.se/282">www.sbu.se/282</a>
<b>Bilaga 5</b>	<b>Granskningsmallar</b>	tillgänglig på <a href="http://www.sbu.se/282">www.sbu.se/282</a>

# 1 Introduktion

Diagnosen total hjärninfarkt (hjärndöd) ställs efter en klinisk neurologisk undersökning samt undersökning om patienten kan andas spontant. För en del patienter kan inte undersökningen genomföras fullständigt. Det kan till exempel gälla patienter som har ansiktsskador, är drogpåverkade eller är underkylda. I sådana fall ska så kallad fyrcärlsangiografi av hjärnans blodkärl användas som kompletterande diagnostik. Detta enligt Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd SOSFS 2005:10, som rör kriterier för att fastställa dödsfall.

Idag är fyrcärlsangiografi i huvudsak möjlig att genomföra på region- och universitetssjukhusen. Detta leder till svåra känslomässiga beslut för närstående och praktiska konsekvenser, som logistiska problem kring transporter för sjukvården.

Det finns andra diagnostiska metoder som skulle kunna användas för kompletterande diagnostik men kunskapsläget för dem är oklart. Socialstyrelsen har uppdragit åt SBU att granska det vetenskapliga underlaget för alternativ till fyrcärlsangiografi och utvärdera hur tillförlitliga de är.

Utgångspunkter för rapporten var att den utrustning som krävs för undersökningen ska finnas tillgänglig på de flesta sjukhus, kunna användas dygnet runt samt kunna genomföras och tolkas utan neuroradiologisk spetskompetens. Av tänkbara alternativ bedömdes datortomografisk angiografi (CTA) och diffusionsviktad magnetkameraundersökning (dMRI) kunna uppfylla dessa praktiska kriterier och de ingår därmed i granskningen.

Denna rapport består av en systematisk litteraturöversikt som täcker studier för alla åldrar utom spädbarn. I de delar av rapporten som refererar till internationell litteratur har vi valt att använda benämningen hjärndöd istället för total hjärninfarkt, i analogi med terminologin i studierna.

Statens Medicinsk Etiska Råd, SMER, har på uppdrag av Socialstyrelsen genomfört en separat granskning av etiska aspekter på rapportens resultat.

# 2 Bakgrund

Detta avsnitt beskriver kriterier för att fastställa total hjärninfarkt, i Sverige och i några andra länder, samt metoder för att verifiera diagnosen hos patienter där denna inte är säkerställd genom klinisk undersökning.

## Svenska kriterier för att fastställa död

I Sverige föreskriver Socialstyrelsen hur döden ska fastställas i ”Kriterier för bestämmande av människans död” [1]. En människa är död när hjärnans samtliga funktioner oåterkalleligen har upphört, det vill säga en total hjärninfarkt. Dödsfallet kan bekräftas med direkta eller indirekta kriterier. De indirekta kriterierna utgörs av kännetecknen på varaktigt hjärt- och andningsstillestånd, vilket lett till total hjärninfarkt. Diagnosen ställs efter en klinisk undersökning (Tabell 2.1). De direkta kriterierna är kännetecknen på total hjärninfarkt och diagnosen ställs efter klinisk neurologisk undersökning. De direkta kriterierna används för att bekräfta misstänkt hjärninfarkt hos patienter som behandlas i respirator. Om samtliga kriterier är uppfyllda ska den neurologiska undersökningen upprepas efter tidigast två timmar. Om samtliga kriterier uppfylls även då fastställs dödsfallet (Tabell 2.1).

**Tabell 2.1**  
Indirekta och direkta  
kriterier för att  
fastställa dödsfall.  
Samtliga kriterier ska  
vara uppfyllda [1].

Indirekta kriterier (klinisk undersökning)	Direkta kriterier (neurologisk undersökning)
Ingen palpabel puls	Medvetslöshet utan reaktion på tilltal, beröring eller smärta inom kranialnervsinnerverat område (spinala reflexer kan finnas)
Inga hörbara hjärtljud vid auskultation	Ingen påverkan på hjärtrytmen vid tryck på ögonbulb eller vid massage av sinus caroticus
Ingen spontanandning	Ingen spontanandning
Ljustela, oftast vidgade, pupiller	Ljustela, oftast vidgade, pupiller
	Inga spontana ögonrörelser eller rörelser i käkar, ansikte, tunga eller svalg
	Inga blink-, eller svalgreflexer eller reflektoriska ögonrörelser vid huvudvridning (eng. doll's eye movements)
	När samtliga kriterier är uppfyllda ska upphävd spontanandning verifieras med hjälp av ett apnétest

I vissa fall av misstänkt total hjärninfarkt är de direkta kriterierna inte tillräckliga eller kan inte användas fullt ut. Det kan gälla patienter med ansiktsskador, om hjärnan är farmakologiskt eller metaboliskt påverkad eller om den centrala kroppstemperaturen understiger 33°C. För sådana patienter föreskriver SOSFS 2005:10 [1] att den neurologiska undersökningen ska kompletteras med en specifik bilddiagnostisk metod för att avgöra om blodcirkulationen i hjärnan har upphört. Metoden är en konventionell angiografiundersökning med kateterteknik av hjärnans blodkärl, vanligen benämnd aortokraniell angiografi eller fyrkärlsangiografi. Föreskriften specificerar noggrant hur undersökningen ska gå till. Om undersökningen inte kan påvisa kontrastmedel i hjärnans kärl vid två tillfällen med 30 minuters mellanrum anses total hjärninfarkt vara bekräftad.

Idag finns två stora praktiska problem med att genomföra fyrkärlsangiografi. Det ena är att den radiologiska kompetensen med avseende på angiografiska tekniker utarmats. Metoden var tidigare en dagligen förekommande rutinundersökning på röntgenavdelningarna och ansågs vara så enkel att genomföra att den endast krävde grundläggande radiologisk specialistkompetens. Numera anses metoden vara invasiv eftersom den förutsätter tillgång till artärträdet, ofta från ljumsken, och med kateterisering av aorta. Idag görs flertalet diagnostiska angiografiska undersökningar med hjälp av datortomografisk bildtagning efter en injektion av kontrastmedel i perifer ven. Konventionell angiografi med kateterteknik används idag i fall där angiografen ingår som en komponent vid interventioner, till exempel tätning av blödande pulsåderbräck, i samband med utförskaffande av blodproppar eller vid hjärtundersökningar med kärlsprängningar. Fyrkärlsangiografi har idag ingen annan indikation än vid misstänkt total hjärninfarkt. Metoden ingår därmed inte i varje radiologs kompetens.



Det andra problemet är att den erforderliga utrustningen har förlorat den roll den spelat på de flesta röntgenavdelningar och därför uttrangerats. Oftast har den ersatts med datortomografer eller annan utrustning som inte lämpar sig för att göra konventionella angiografiska undersökningar.

De praktiska svårigheterna att genomföra fyrkärlsangiografi kan få konsekvenser för organdonation. Metoden kan numera endast genomföras på universitets- och regionsjukhusen samt de större länssjukhusen i landet. Att bekräfta ett dödsfall kan då medföra långa tidskrävande transporter av instabila intensivvårdade patienter. Det leder också till ytterligare svåra etiska ställningstaganden för närstående.

## Finns det andra metoder som kan användas?

Generellt sett är det näst intill omöjligt att bevisa att något inte finns. Den optimala metoden borde därför påvisa total hjärninfarkt snarare än påvisa avsaknad av blodcirkulation i hjärnan.

Kravspecifikationen på den optimala undersökningsmetoden för att fastställa människans död är relativt lätt att sammanställa men svår att uppfylla [2] (Faktaruta 2.1). Det enskilt viktigaste kriteriet är att det inte får finnas några falskt positiva resultat av undersökningen, det vill säga som visar upphävd intrakraniell cirkulation trots att sådan föreligger och att patienten därför inte uppfyller kriterierna för total hjärninfarkt. Andra viktiga kriterier är att undersökningen ska vara möjlig att eftergranska och resultatet måste kunna kvalitets-säkras direkt på bilderna vid varje undersökningstillfälle.

**Faktaruta 2.1**  
Önskvärda egenskaper  
för metoder att fastställa  
total hjärninfarkt [2].

Inga falskt positiva resultat, det vill säga som visar att blodcirkulationen har upphört trots att hela eller delar av hjärnan fungerar

Utrustningen finns på de flesta sjukhus

Diagnostiken är tillgänglig dygnet runt

Metoden är snabb

Inte utsätter patienten för någon ökad eller ny risk

Portabel

Icke invasiv

Billig

Kan ensam fastställa infarkt av hela hjärnan

Inga störande externa eller interna faktorer

Robust metod som är standardiserad avseende teknik, utförande, och klassificering av resultaten

Tolkningen ska inte kräva hög klinisk kompetens

Ett antal diagnostiska tekniker för att bekräfta total hjärninfarkt har presenterats i litteraturen. Några exempel är angiografi med datortomografi (CTA), perfusions-CT, EEG, ultraljud med transkranieell Doppler, scintigrafiska metoder inklusive positronemissionstomografi (PET) och olika undersökningar med magnetkamera, med konventionella sekvenser, diffusions- eller perfusionskänsliga sekvenser respektive MR-angiografi. Närmare beskrivning av dessa metoder finns att läsa i översiktsartikeln av Heran och medarbetare [2].

## Riktlinjer för att fastställa hjärndöd varierar mellan olika länder

Sverige har en bindande förordning [1] som i detalj styr hur diagnosen total hjärninfarkt ska fastställas och vilken metod som ska användas när den neurologiska undersökningen inte är tillräcklig. De flesta andra länder saknar sådana föreskrifter och då är det den enskilde läkarens beslut att bestämma hur döden ska fastställas. En enkätstudie från år 2014 till 33 länder i Europa visade dock att nära 90 procent av dem antingen hade en lag eller riktlinjer för hur total hjärninfarkt ska definieras [3]. Ungefär hälften av länderna krävde kompletterande undersökningar för att bekräfta hjärndöd [3]. Den metod som föredros

var fyrkärlsangiografi följt av transkranieellt Doppler-ultraljud, CT-angiografi (CTA) och MR-angiografi [3].

I många länder ger företrädare för professionen ut mer eller mindre styrande rekommendationer om vilka bekräftande tester som bör användas och hur de ska genomföras. De franska rekommendationerna förordar endast en metod, CTA med bedömning av fyra kärl, och är utfärdade av sällskapen för neuroradiologi respektive radiologi samt Agence de Biomedicine [4].

I flera andra länder kan läkarna välja mellan några specificerade metoder. Tyska Bundesärztekammer, till exempel, gav ut reviderade riktlinjer år 2015. Till skillnad från andra riktlinjer förordar läkarsällskapet inte fyrkärlsangiografi eftersom metoden anses invasiv. De två rekommenderade metoderna är perfusionscintigrafi och CTA med sju punkter. CTA ska genomföras i enlighet med ett egenutvecklat protokoll och med förbestämda bedömningsparametrar [5].

Swiss Academy of Medical Sciences publicerade medicinsk-etiska riktlinjer för att fastställa död med hänsyn till organtransplantation i november år 2017 [6]. Akademien specificerar fem tekniker som kan användas för att bekräfta hjärndöd när den neurologiska undersökningen inte är tillräcklig: perfusions-CT, CT-angiografi, transkranieell Doppler, fyrkärlsangiografi och MRI. Valet ska styras av vilken metod som sjukhuset ifråga har mest erfarenhet av och som är minst invasiv för patienten. Riktlinjerna kräver att såväl fyrkärlsangiografi som CT-angiografi ska genomföras av specialister i neuroradiologi. Det spanska regelverket liknar det schweiziska, med tillägg av att även nuklearmedicinsk undersökning kan användas [7].

Ett femte exempel gäller USA. Här kom amerikanska sällskapen för intensivvårdsläkare respektive kardiologer fram till att det vetenskapliga underlaget för olika metoder är svagt och valde att ge rekommendationer istället för riktlinjer [8]. Läkarna kan välja mellan fyra kompletterande metoder: fyrkärlsangiografi, single-photon emission CT, EEG och transkranieellt Doppler-ultraljud. Sällskapen avråder från att använda CTA och MR-angiografi på grund av att metoderna är bristfälligt validerade.

Det norska Helsedirektoratet har å andra sidan beslutat att inte föreskriva någon specifik metod i sina föreskrifter om definition av död från år 2016 [9]. Helsedirektoratet föreskriver endast att kliniska kriterier ska kompletteras med en objektiv framställning av hjärnans blodtillförsel inför beslut om organdonation [9]. Valet av metod ska istället styras av vilken expertis som finns på respektive sjukhus.

Sammanfattningsvis saknas idag en enad syn mellan olika länder om vilka metoder som bör användas för att bekräfta total hjärninfarkt.

# Bilddiagnostiska metoder som utvärderas i rapporten

De tre metoder som utvärderas är fyrkärlsangiografi, CT-angiografi och dMRI.

## Fyrkärlsangiografi

Cerebral angiografi, inklusive aortokraniell angiografi, med konventionell seriell bildtagning är en funktionell undersökning. Detta bekräftades definitivt av Greitz år 1956 när han i sin doktorsavhandling fastställde hjärnans normala cirkulationstid, från maximal artärfyllnad till maximal venfyllnad, till  $4,1 \pm 0,35$  s. Han visade alltså att det gick att följa ett dynamiskt förlopp och därmed bestämma cirkulationstiden med hög säkerhet och hög reproducerbarhet.

Vid fyrkärlsangiografi placeras spetsen på en tunn plastslang, kateter, i den stora kroppspulsådern (aorta ascendens) strax ovanför hjärtat. Kontrastmedel sprutas in i kärlet under tryck och förs med blodflödet från hjärtat till samtliga fyra större halskärl som försörjer hjärnan. Samtidigt tas en serie röntgenbilder över halsen och huvudet. Kan kontrastmedel ses i de blodkärl som försörjer halsen, ansiktet och skalpen bekräftar det att injektionstekniken är korrekt, och att den upphävda hjärncirkulationen inte beror på en allmän cirkulationskollaps. Följaktligen, finns det kontrast i externakärlen så kan även den intrakraniella cirkulationen bedömas [10].

Om cirkulationen i hjärnan är upphävd går kontrastmedlet inte in i skallkaviteten utan når som längst till den plats där hjärnans kärl passerar genom den hårda hjärnhinnan (dura mater). Ibland ses dock små mängder kontrastmedel som långsamt rinner in i de stora artärerna utanpå hjärnans bas. Denna så kallade stasfyllnad uppstår som följd av injektionstrycket i kombination med gravitationen och är inte tecken på kvarvarande cirkulation.

Om cirkulationen är upphävd vid två på varandra följande men i tid separerade injektioner av kontrastmedel anses hjärnans cirkulation vara upphävd även under tiden mellan de två bildtagningstillfällena [10].

Fyrkärlsangiografi förutsätter konventionell bildtagning med digital subtraktionsteknik och utesluter bildtagning med hjälp av datortomografi eller magnetkamera.

## CT-angiografi

Vid CT-angiografi (CTA) injiceras kontrastmedel i en perifer ven under 10 till 15 sekunder. För bra avbildning av halsens kärl krävs att koncentrationen kontrastmedel i kärlen är hög, vilket kräver en väl sammanhållen mängd kontrastmedel. Kontrastmedlet ska emellertid först passera hjärtat och lungkretsloppet, och därefter hjärtat en andra gång innan det anländer till halsens artärer. En viktig felkälla som medför dålig kontrastmedelskoncentration i halsens artärer är när hjärtats pumpfunktion är nedsatt. Emellertid är datortomografens för-

måga att påvisa även små förändringar så god att den oftast kan kompensera för den sämre kontrastmedelskoncentrationen som blir följd vid intravenös injektion.

Till skillnad från fyrkärlsangiografi följs inte ett dynamiskt förlopp, det vill säga ett eventuellt blodflöde, vid bildtagning vid CTA. Istället noteras om det finns något kontrastmedel (ja/nej) i ett antal bestämda punkter, som motsvarar i förväg definierade avsnitt av de stora artärerna och de djupa venerna. Det saknas idag etablerade överenskommelser om vilka och hur många kärl som ska bedömas. Två franska studier har dock haft stort inflytande på hur undersökningen ska genomföras. Dupas och medarbetare [11] bedömde förekomst av kontrastmedel i sju kärl (A3-segmenten av båda sidors a. cerebri anterior, M4-segmenten av båda sidors a. cerebri media, v. Galeni samt båda sidors v. cerebri interna). Några år senare kom Frampas och medarbetare fram till att en modifiering där enbart fyra kärl bedömdes (M4-segmenten av a. cerebri media samt båda sidors v. cerebri interna) gav högre sensitivitet än när sju kärl bedömdes [12].

Vid CT-angiografi illustreras förekomsten av kontrastmedel vanligen med hjälp av en mjukvarualgoritm, MIP (maximum intensity projection), som underlättar påvisande av kontrastmedel i något kärl. Med denna teknik visas i en viss punkt i bilden tätheten i det bildelement som har det högsta täthetsvärdet av de överlagrade bildelementen i den valda volymen, återigen en binär presentation utan nyanser.

## Magnetkameraundersökning

Magnetresonanstomografi, eng. magnetic resonance imaging, (MRI) baseras på interaktionen mellan en insänd radiovåg och vätekärnorna i en vävnad som befinner sig i ett starkt magnetfält. Interaktionen genererar en ny radiovåg som kan detekteras. Tekniken innefattar ingen joniserande strålning och medger bildtagning med olika sekvenstyper med specifika egenskaper (T1-viktad, T2-viktad etc.). Detta ger en ökad möjlighet till särskild vävnadskaraktistik jämfört med datortomografi.

Flera olika MRI-tekniker har beskrivits för att påvisa total hjärninfarkt. MR-angiografi kan göras på olika sätt, med intravenös injektion av kontrastmedlet gadolinium (Gd-MRA) eller med tekniker där signalen genereras av blodflödet i sig (t.ex. time-of-flight-MRA, TOF-MRA). Gd-MRA utförs på samma sätt som CTA, med bildtagning med viss fördröjning efter injektion av kontrastmedlet och metoden kan förväntas ha likartad känslighet att påvisa kvarvarande intrakraniell cirkulation som CTA. Vid TOF-MRA baseras kärlsignalen på en viss flödes hastighet och det kan vara svårt att skilja mellan långsamt och helt upphävt blodflöde. MR-angiografi har inga uppenbara fördelar jämfört med motsvarande CT-metoder, är överlag mindre lätt att standardisera och är dessutom mindre tillgängligt.

Diffusionsviktad MRI (dMRI) är unik för MRI. Här tillförs inte kontrastmedel utan bildkontrasten beror på skillnader i vattenmolekylernas diffusion mellan olika typer av vävnader. Metoden är mycket känslig för att påvisa färsk hjärninfarkt, då nedsatt tillförsel av syre och glukos orsakar en störning i cellmembranen. Störningen ger cellsvullnad och därigenom minskad vattendiffusion i extracellulärutrymmet. En nedsatt diffusion påvisad med dMRI i ett ischemiskt område innebär nästan alltid en manifest infarkt. En fördel med dMRI jämfört med angiografi är att den direkt avbildar förändringarna i den döda vävnaden. dMRI-sekvensen ger två typer av bilder, diffusionsviktade respektive ADC (apparent diffusion coefficient) -kartor. Diffusionsviktade bilder beror till stor del, men inte bara, på vattenmolekylernas diffusion. I ADC-kartan däremot avspeglar intensiteten i varje bildelement enbart diffusionen.

## Diagnostisk tillförlighet

Diagnostisk tillförlighet är ett mått på hur väl ett test eller en undersökning kan skilja mellan sjuk och frisk. De vanliga måtten för att bedöma diagnostisk tillförlighet är känslighet (sensitivitet) och träffsäkerhet (specificitet) där den metod som utvärderas, indextestet, jämförs med ett referenstest. Referenstestet ska representera bästa möjliga sätt att ställa diagnosen och förutsätts alltid klassificera tillståndet korrekt. Indextestet däremot är inte perfekt utan kan ge såväl falskt positiva som falskt negativa svar.

Studier om diagnostisk tillförlighet genomförs oftast så att patienterna genomgår båda testerna med så kort tid emellan som möjligt. Antalet patienter som anses ha eller inte ha tillståndet ifråga, enligt referenstestet respektive indextestet, läggs in i en så kallad fyrfältstabell och därifrån beräknas sensitivitet och specificitet. Tabell 2.2 visar ett exempel på en fyrfältstabell.

**Tabell 2.2**  
Utfallsmått för  
utvärdering av  
diagnostisk  
tillförlighet.

	Total hjärninfarkt enligt referensstandard	Inte total hjärninfarkt enligt referensstandard
Intrakraniell cirkulation har upphört enligt indextest	TP (sant positiv)	FP (falskt positiv)
Intrakraniell cirkulation kan påvisas enligt indextest	FN (falskt negativ)	TN (sant negativ)

$$\text{Sensitivitet} = \frac{TP}{TP+FN} ; \text{Specificitet} = \frac{TN}{FP+TN}$$

# 3 Syfte och metodik för den systematiska översikten

Detta avsnitt beskriver frågor, urvalskriterier och metodik för den systematiska översikten. En systematisk översikt ska ge en objektiv kartläggning av kunskapsläget. Centralt för en systematisk översikt är att proceduren ska genomföras så att resultatet blir så objektivt som möjligt och att tillvägagångssättet beskrivs på ett transparent sätt.

## Syfte

Syftet med rapporten var att utvärdera om det finns diagnostiska metoder som kan ersätta fyrkärlsangiografi för att bekräfta total hjärninfarkt. Bristande tillgänglighet av utrustning och kompetens att genomföra och tolka resultaten är problemen för fyrkärlsangiografi i Sverige. En alternativ metod bör följaktligen finnas på de flesta sjukhus och vara tillgänglig och bemannad dygnet runt. Undersökningen ska kunna genomföras och resultaten tolkas av radiologer utan specialkompetens i neuroradiologi.

CTA och dMRI bedömdes vara de metoder som har potential att uppfylla kraven.

# Metodik

Översikten genomfördes i enlighet med de internationella riktlinjerna PRISMA [13]. För mera utförlig information om metodiken hänvisar vi till SBU:s Metodbok [14].

## Frågor

- Vilken diagnostisk tillförlitlighet har fyrcärlsangiografi för att påvisa avsaknad av intrakraniell cirkulation?
- Kan CTA bekräfta avsaknad av intrakraniell cirkulation med samma diagnostiska tillförlitlighet som fyrcärlsangiografi?
- Kan diffusionsviktad MRI bekräfta avsaknad av intrakraniell cirkulation med samma diagnostiska tillförlitlighet som fyrcärlsangiografi?

## Inklusionskriterier

Projektets fråga gäller sådana patienter som misstänks ha total hjärninfarkt men där dödsfallet inte kan fastställas med en klinisk diagnos och där patienterna genomgår såväl fyrcärlsangiografi som indextest (CTA eller dMRI). Som framgår av våra inklusionskriterier, som beskrivs nedan, accepterades även studier som inte överensstämde helt med projektets frågor.

**Population:** Frågan avsåg patienter som misstänks ha total hjärninfarkt och där neurologisk undersökning inte går att genomföra eller inte är tillräckligt konklusiv. Även studier där patienterna redan hade fått en diagnos på hjärndöd enligt etablerade kriterier inkluderades, oavsett om de hade exkluderat patienter med ”störfaktorer”, som till exempel förgiftning och underkylning, eller inte.

Yngre barn vars skalle fortfarande är eftergivlig för akut tryckstegring ingår inte i denna rapport. Gränsen sattes till fyra år.

**Indextester:** De indextester som utvärderades var CTA, diffusionsviktad MRI samt fyrcärlsangiografi.

**Referensmetoder:** Frågan avsåg fyrcärlsangiografi som referensmetod. Diagnosen hjärndöd eller total hjärninfarkt enligt etablerade kriterier fungerade som indirekt jämförelsemetod, det vill säga resultaten från studier som utvärderade fyrcärlsangiografi jämfördes med resultaten från studier som utvärderade CTA eller dMRI.

**Utfallsmått:** Sensitivitet och specificitet var utfallsmått när fyrcärlsangiografi användes som referensmetod. När referensmetoden var enbart klinisk diagnos på hjärndöd eller total hjärninfarkt, gick det endast att utvärdera sensitiviteten.



## Litteratursökning

Arbetet med sökningarna genomfördes mellan 16 september och 2 oktober år 2017 med en uppdateringsökning för CTA i januari år 2018. Sökningarna gjordes separat för teknikerna fyrkärlsangiografi, CTA och dMRI.

Litteratursökningar genomfördes i databaserna Medline (Ovid), Embase (Elsevier), Cochrane Central Register for Controlled Trials, Cochrane Database of Reviews of Effects (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Health Technology Assessment Database. Kompletterande sökningar gjordes också i Scopus (Elsevier), Google Scholar, Clinical trials.gov och WHO ICTRP. I sökningarna användes kontrollerad vokabulär och fritextord för populationen hjärndöd, kombinerat med motsvarande typ av termer för respektive diagnostisk metod. Ingen avgränsning till studietyp användes. Artiklarna skulle vara skrivna på engelska, tyska, franska eller skandinaviska språk.

En inledande sökning efter systematiska översikter identifierade en systematisk översikt från Cochrane Collaboration av Taylor och medarbetare om diagnostisk tillförlitlighet för CTA [15]. Översiktens litteratursökning och gallring av studier kunde användas för denna översikt. För CTA gjordes därför endast en kompletteringsökning från år 2012. För dMRI avgränsades sökningen till artiklar publicerade från år 2000 medan ingen avgränsning för publikationsår gjordes för fyrkärlsangiografi.

Sökstrategierna togs fram av en av SBU:s informationsspecialister i samverkan med sakkunniga och projektledarna. Sökning efter pågående studier gjordes i PROSPERO och Clinicaltrials.gov. Sökningarna kompletterades med litteratur från referenslistor för originalstudier och systematiska översikter. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 1, [www.sbu.se/282](http://www.sbu.se/282).

## Metodik för urval av studier

Litteratursökningarna resulterade i artikelsammanfattningar (abstrakts). De sakkunniga gallrade oberoende av varandra bort irrelevanta abstrakts med stöd av programmet Rayyan [16]. Potentiellt relevanta artiklar beställdes i fulltext. De sakkunniga bedömde därefter om studierna uppfyllde inklusionskriterierna. Studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades.

De sakkunniga och projektledarna granskade studierna oberoende av varandra. Därefter diskuterades bedömningarna gemensamt tills alla var överens. Check-listan QUADAS-2 användes som stöd för bedömningen av originalstudier [17] (Bilaga 5, [www.sbu.se/282](http://www.sbu.se/282)). Granskningen omfattade dels risken för systematiska fel (eng. bias), dels risken att resultaten inte är tillämpliga för svenska förhållanden (eng. applicability). QUADAS-2 består av fyra domäner med underfrågor som täcker risker avseende val av studiedeltagare, det undersökta testet, referenstestet och den diagnostiska processen (t.ex. tid mellan testerna).

Risken för systematisk snedvridning klassificerades i första skedet som hög eller acceptabel. Endast studier med acceptabel risk användes i analyserna, oavsett bedömningen av tillämplighet. Acceptabel risk i sin tur klassificerades som låg

eller medelhög i samband med bedömningen av det vetenskapliga underlagets styrka (se nedan).

Vi tillämpade följande synsätt vid bedömningen av risk för systematisk snedvridning av resultaten:

- Tillförlitligheten i retrospektiva studier är inte lägre än för prospektiva studier.
- Radiologens kännedom om att patienten är hjärndöd påverkar inte bedömningen av bilderna. I situationer där patienten är misstänkt hjärndöd finns möjligen en risk för att radiologen ”tar det säkra för det osäkra” och tolkar resultatet som att hjärndöd inte föreligger. Det skulle innebära att sensitiviteten underskattas.
- Frånvaro av blindning innebär dock en risk för överskattning i retrospektiva studier där bilderna har granskats på nytt inom ramen för studien.
- En otydlig beskrivning av hur diagnostiken av hjärndöd har gått till leder till allvarlig risk.
- Tiden mellan referens- och indextest påverkar sensitiviteten. Om referensen är kliniskt diagnostiserad hjärndöd ökar sannolikheten över tid för att bilddiagnostiken kan bekräfta diagnosen. Korta tider innebär därmed en risk för underskattning av den möjliga sensitiviteten för undersökningen. Om referensen är fyrkärlsangiografi ökar risken för att två bilddiagnostiska metoder visar olika resultat ju längre tiden är mellan undersökningarna. Här sattes 12 timmar som en gräns för när tid mellan test introducerar en osäkerhet.

Systematiska översikter granskades med stöd av formuläret AMSTAR [18].

## Metoder för sammanvägning av resultat

Sammanvägningen kom endast att avse sensitivitet och de beräknades i enlighet med rekommendationerna i Cochrane Handbook [19]. För varje studie beräknades antalet sant positiva och falskt negativa. Metaanalysen utfördes med hjälp av R-paketet ”meta” (version 4.8–4). En generaliserad linjär slumpmodell (eng. random effects) användes för att uppskatta den sammanvägda sensitiviteten. Vi beräknade punkttestimat för sensitivitet med 95 procent konfidensintervall och tillhörande 95 procent prediktionsintervall. I detta intervall förväntas 95 procent av de ”sanna” värden av sensitivitet att hamna, inklusive möjliga värden från framtida/kommande studier. Slutligen lades värdena in i programvaran RevMan 5.3 för att generera en grafisk bild av metaanalysen.

## Det vetenskapliga underlagets styrka

Styrkan på det vetenskapliga underlaget ("evidensstyrkan") anger hur tillförlitligt det sammanvägda resultatet är. Tillförlitligheten bedömdes med hjälp av GRADE [20]. Det vetenskapliga underlaget analyserades med avseende på övergripande risk för bias, i vilken grad studiernas resultat inte överensstämde med varandra ("inconsistency"), hur stor osäkerheten i det sammanvägda resultatet var (konfidensintervallets storlek, "imprecision"), risk för problem med tillämplighet (överförbarhet, "indirectness") samt risk för snedvridning av resultatet på grund av att studier med negativa resultat inte publicerats ("publikationsbias").

För bedömning av resultatens överförbarhet övervägde vi följande aspekter:

Det är oklart om den diagnostiska tillförlitligheten är densamma för patienter med diagnostiserad hjärndöd och de patienter som är aktuella i Sverige, det vill säga där diagnosen total hjärninfarkt inte kan ställas med klinisk bedömning. Vi bedömde att en sådan avvikelse i population skulle vara allvarlig, det vill säga minska evidensstyrkan med ett steg.

Den kliniska diagnosen skulle ställas i enlighet med riktlinjer som överensstämmer med de svenska. Läkarna som ställde diagnosen skulle ha specialistkompetens. Evidensstyrkan kunde sänkas om det fanns stora brister i hur diagnosen ställdes.



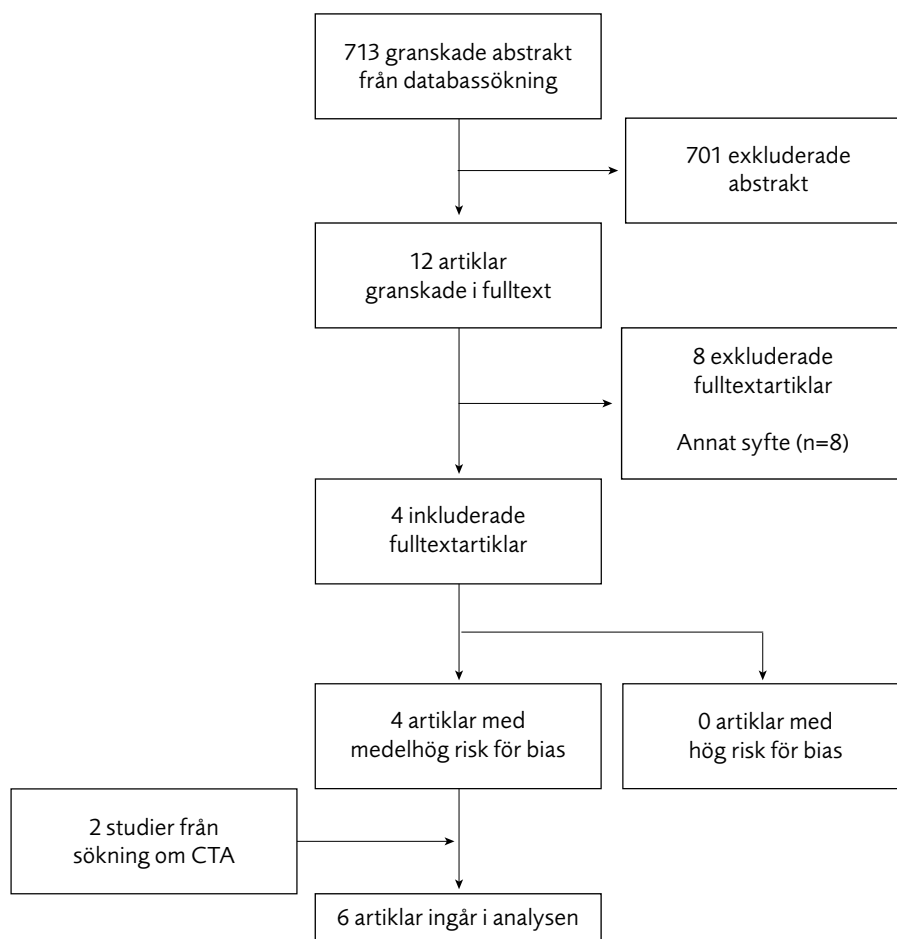
# 4 Resultat av den systematiska granskningen

## Sensitivitet för fyrkärlsangiografi

### Beskrivning av ingående studier

Sökningen i databaser i september år 2017 resulterade i 713 abstrakts, varav 12 lästes i fulltext, och fyra uppfyllde inklusionskriterierna [10,21–23]. Ytterligare två artiklar identifierades från sökningen efter artiklar om CTA [24,25] (Figur 4.1). Samtliga bedömdes ha acceptabel risk för systematiska fel och ingår i analysen. De finns sammanfattade i Tabell 1, Bilaga 4, [www.sbu.se/282](http://www.sbu.se/282).

**Figur 4.1**  
Flödesschema för  
originalstudier om  
fyrkärlsangiografi.



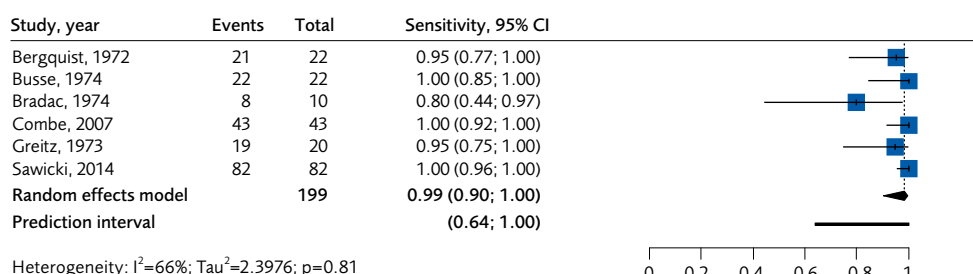
Fyra av studierna var publicerade på 1970-talet och beskrev tidiga erfarenheter av metoden genom att redovisa fallserier [10,21–23]. De fokuserade på fördelarna med att göra undersökningen vid misstänkt total hjärninfarkt som en fyrkärlsangiografi snarare än selektiva injektioner, ofta efter direktpunktion, som var rutinmetoden för cerebrala angiografier vid denna tid. Två av studierna var genomförda i Sverige [10,21]. Patienterna hade klinisk diagnos på hjärndöd och större delen av dem undersöktes med fyrkärlsangiografi enbart. Den ena studien påvisade kontrastmedel i intrakraniella kärl hos 4 av 24 patienter men dessa hade missbildningar och defekter som kunde förklara kontrastmedelsinträdet [21]. I den andra studien, med 42 patienter med kliniska tecken på hjärndöd, sågs kvarstående intrakraniell cirkulation hos en patient med en snabbt ökande expansivitet i bakre skallgroppen men det är oklart om patienten bedömdes med fyrkärlsangiografi eller någon annan angiografisk metod [10]. De två andra studierna genomfördes i Tyskland på 10 respektive 32 patienter med kliniska tecken på hjärndöd [22,23]. Kontrastmedel intrakraniellt kunde inte påvisas hos någon av patienterna.

I två andra studier ingick fyrkärlsangiografi som en del av utvärderingar av CTA [24,25] och båda studierna är publicerade under de senaste tio åren. De totalt 199 patienterna hade en diagnos på hjärndöd, vilket bekräftades av fyrkärlsangiografen i samtliga fall. Hos tjugo patienter i den ena studien noterades stasfyllnad [25].

## Bedömning av sensitivitet

Resultatet av metaanalysen visas i Figur 4.2. I en av studierna [10] var 1 av 20 patienter falskt negativ men det var oklart om patienten genomgått fyrkärlsangiografi eller en likartad metod. I metaanalysen har patienten räknats som feltolkad. I en annan av studierna [22] var sensitiviteten vid en första mätning 80 procent och det värdet lades in i metaanalysen. Fyra timmar senare var sensitiviteten 100 procent.

Den sammanvägda sensitiviteten blev 99 procent (95 % KI, 90 till 100).



**Figur 4.2**  
Metaanalys för sensitiviteten för fyrkärlsangiografi med kliniskt bekräftad hjärndöd som referensmetod.

## Bedömning av vetenskapligt stöd

Följande överväganden gjordes:

De äldre studierna redovisade tidiga praktiska erfarenheter av fyrkärlsangiografi och det framgick inte om till exempel samtliga patienter under en viss tid ingick eller om författarna beskrev ett urval. Tiden från klinisk diagnos till fyrkärlsangiografen redovisades oftast inte. Osäkerheterna motiverade ett stegs avdrag för risk för systematisk snedvridning av resultaten.

Överförbarheten av resultatet är osäker eftersom patienterna redan hade diagnosen hjärndöd och vår fråga gällde patienter där den neurologiska undersökningen inte är tillräcklig för diagnos. Detta medförde ett avdrag, -1, för risk för bristande överförbarhet.

Ytterligare en osäkerhet gäller resultatets precision, där sensitiviteten möjligen skulle kunna vara underskattad. Metaanalysen är konservativ i och med att vi valt de lägsta värdena för sensitiviteten i de enskilda studierna när det funnits oklarheter. Dessutom har metaanalysen byggt på slumpmodellen (eng. random effects), en modell som tar ringa hänsyn till studiernas storlek. Det innebär att studien av Bradac och medarbetare får stor påverkan på det sammanvägda resultatet [22]. Om metaanalysen istället använde sensitiviteten från uppföljningsmätningen, det vill säga 100 procent, blev den sammanvägda sensitivite-

ten 99 procent (95 % KI, 95 till 100). Ytterligare ett alternativ var att välja den så kallade fixed model för metaanalysen, en metod som tar större hänsyn till antalet studiedeltagare. Med värdet 80 procent sensitivitet för studien av Bradac och medarbetare blev den sammanvägda sensitiviteten 98 procent (95 % KI, 95 till 99). Den sammantagna bedömningen blev att precisionen i resultatet är tillräcklig.

Bedömningarna sammanfattas i Tabell 5.1.

## Sensitivitet för CT-angiografi

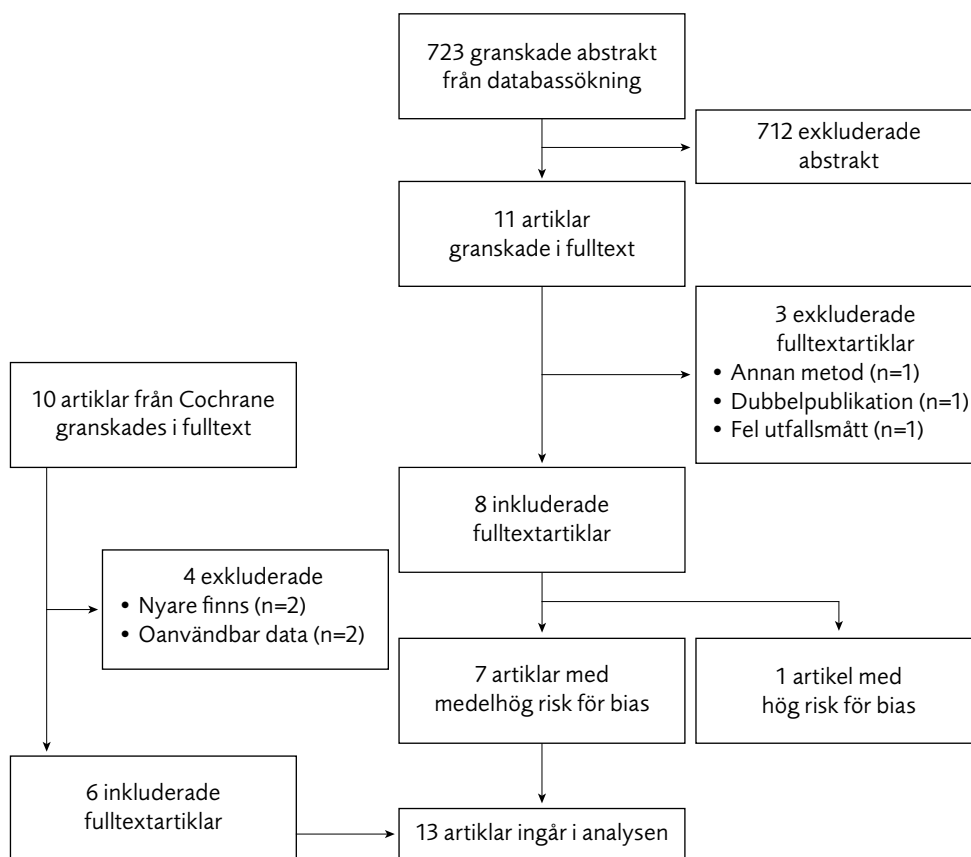
### Beskrivning av ingående studier

Tre systematiska översikter identifierades [15,26,27]. En av dem, från Cochrane Collaboration [15], bedömdes hålla god kvalitet enligt AMSTAR. Av de tio studierna från översikten, kunde sex användas i denna rapport [11,12,24,28–30]. Två andra studier fanns redovisade i nyare artiklar med fler inkluderade patienter och de exkluderades [31,32]. Ytterligare två studier [33,34] exkluderades då det inte gick att använda deras resultat i någon metaanalys.

Översikten [15] omfattade litteratur fram till augusti år 2012, och vår egen kompletterande sökning i databaser begränsades därför till studier som publicerats senare. Sökningarna resulterade i 723 abstrakts, varav elva lästes i fulltext [25,35–44] och åtta uppfyllde inklusionskriterierna. Sju av dem bedömdes ha acceptabel risk för bias och ingår i analysen [25,36,38–40,43,44] (Figur 4.3). Studier som exkluderades respektive hade hög risk för bias redovisas i Bilaga 2 och 3, [www.sbu.se/282](http://www.sbu.se/282)).

En pågående studie (registrerad i ClinicalTrials.gov.), som syftar till att bedöma sensitivitet såväl som specificitet, identifierades. Studien avslutades i december år 2016 och analys pågår. Studien genomfördes i Brasilien och inkluderade cirka 90 komatösa patienter. Efter CTA gjordes en neurologisk undersökning kompletterad med EEG för att bedöma om patienten var hjärndöd [45].





**Figur 4.3**  
Flödesschema för originalstudier om CTA.

Det vetenskapliga underlaget utgjordes därmed av 13 studier som finns sammanfattade i Tabell 2 i Bilaga 4, [www.sbu.se/282](http://www.sbu.se/282)). Drygt hälften av studierna var genomförda i Frankrike [11,12,24,28,29,38,39] och övriga i Tyskland [44], Polen [25], USA [36], Schweiz [30], Turkiet [40] och Canada [43] och omfattade 585 patienter. I samtliga studier användes klinisk diagnos på hjärndöd som referensmetod. En av studierna undersökte dessutom sensitiviteten för en grupp patienter som inte uppfyllde alla kriterier för hjärndöd [36]. Två studier använde såväl CTA som fyrcärlsangiografi [24,25] och det gick därmed att jämföra resultaten direkt. Studierna använde ofta CTA med fyra kärl i enlighet med metoden beskriven av Frampas och medarbetare [12]. Flera av de nyare studierna syftade till att optimera undersökningen. De bedömde till exempel såväl fyrpunkts-CTA som CTA baserat på sju eller tio observationspunkter, kärl, [12,25,30,40,43,44]. Två studier inkluderade mätning på vensidan [39,46]. En tredje studie utvärderade hur sensitiviteten påverkades av tiden mellan klinisk diagnos och CTA [38]. Tabell 4.1 sammanställer vilka kärl som användes i de olika studierna.

**Tabell 4.1**  
Kärl och segment  
av kärl som används  
för bedömning av  
intrakraniell cirkulation  
med CTA.

Kärl och segment	Fyra kärl <sup>1</sup>	Sju kärl <sup>2</sup>	Tio kärl <sup>3</sup>	Fyra kärl, reviderat <sup>4</sup>	Sju kärl, reviderat <sup>5</sup>
MCA-M4, vänster	x	x	x		x
MCA-M4, höger	x	x	x		x
ACA-A3, vänster		x	x		x
ACA-A3, höger		x	x		x
PCA-P2, vänster			x		x
PCA-P2, höger			x		x
Basilarartär			x		x
ICV, vänster	x	x	x	x	
ICV, höger	x	x	x	x	
GCV		x	x		
SPV, vänster				x	
SPV, höger				x	

**ACA** = a. cerebri anterior; **GCV** = v. Galeni; **ICV** = v. cerebri interna;  
**MCA** = a. cerebri media; **PCA** = a. cerebri posterior; **SPV** = v. petrosus superior

<sup>1</sup> Frampas 2009, Garrett 2017, Leclerc 2006, Sahin 2015, Sawicki 2014, Shankar 2013;

<sup>2</sup> Dupas 1998, Kerhuel 2016, Quesnel 2007;

<sup>3</sup> Combes 2007, Sahin 2015, Sawicki 2014;

<sup>4</sup> Marchand 2016;

<sup>5</sup> Welschehold 2013

## Sensitivitet med klinisk diagnos som referens

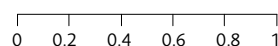
Studierna redovisade data som kunde läggas in i tre metaanalyser, CTA med fyra, sju respektive tio kärl.

### Fyra kärl

Figur 4.4 visar den sammanvägda sensitiviteten när bedömningen grundas på bilder från fyra kärl, baserat på 13 studier med 595 patienter. För några av studierna redovisades inte resultaten för fyra kärl men vi använde den omräkning som utförts i översikten av Cochrane Collaboration [15]. Sammanvägningen gav ett medelvärde på sensitivitet, 86 procent (95 % KI, 80 till 91).

Study, year	Events	Total	Sensitivity, 95% CI
Combes, 2007	35	43	0.81 (0.67; 0.92)
Dupas, 1998	14	14	1.00 (0.77; 1.00)
Frapas, 2009	90	105	0.86 (0.78; 0.92)
Garrett, 2017	6	7	0.86 (0.42; 1.00)
Kerhuel, 2016	94	104	0.90 (0.83; 0.95)
Leclerc, 2006	14	15	0.93 (0.68; 1.00)
Marchand, 2016	69	76	0.91 (0.82; 0.96)
Quesnel, 2007	13	21	0.62 (0.38; 0.82)
Rieke, 2011	22	29	0.76 (0.56; 0.90)
Sahin, 2015	22	25	0.88 (0.69; 0.97)
Sawicki, 2014	79	82	0.96 (0.90; 0.99)
Shankar, 2013	8	11	0.73 (0.39; 0.94)
Welschehold, 2013	48	63	0.76 (0.64; 0.86)
Random effects model		595	0.86 (0.80; 0.91)
Prediction interval			(0.65; 0.96)

Heterogeneity:  $I^2=63\%$ ;  $\text{Tau}^2=0.3468$ ;  $p<0.01$



**Figur 4.4**  
Metaanalys för sensitiviteten för CTA att påvisa upphörd intrakraniell cirkulation med klinisk diagnos på hjärndöd som referensmetod när bedömningen baseras på fyra kärl.

Det vetenskapliga stödet för att CTA-undersökning med fyra kärl har sensitiviteten 86 procent (80 till 91) för att bekräfta att intrakraniell cirkulation har upphört med klinisk diagnos på hjärndöd som referensmetod är begränsat. Studierna var i huvudsak samstämmiga. Precisionen var acceptabel, i och med att det kliniskt inte innebär någon avgörande skillnad mellan 80 och 91 procent. Osäkerhetsfaktorer var att tiden mellan diagnos och CTA antingen varierade mycket eller inte redovisades och att sensitiviteten varierade över tid. I några studier upprepades CTA om hjärndöd inte kunde verifieras vid det första tillfället. Enligt vår bedömning redovisades det senare tillfället, vilket leder till att sensitiviteten kan vara överskattad. Detta motiverade ett avdrag  $-1$  för risk för systematiska fel.

Vidare var överförbarheten oklar. En studie med 18 patienter [36] visade att sensitiviteten var lägre för patienter där hjärndöd behövde verifieras än för patienter där diagnosen var fastställd. Eftersom denna översikt avser patienter där diagnosen behöver verifieras finns det en risk för att resultaten av metaanalysen är överskattade. Detta sänkte tilltron till resultatet med ytterligare ett steg.

Publikationsbias har identifierats. En studie av Musacchio och medarbetare med 196 patienter har presenterats som konferensabstrakt år 2011 men studien har fortfarande inte publicerats [47]. Enligt konferensabstrakt hade CTA sensitiviteten 83 procent för att visa upphörd intrakraniell cirkulation vid ett enskilt tillfälle. Detta resultat ligger i linje med den i denna översikt uppskattade sensitiviteten och studien skulle därmed inte ha påverkat tillförlitligheten i vårt resultat.

Bedömningarna är sammanfattade i Tabell 5.1.

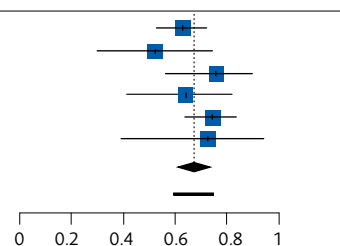
## Sju och tio kärl

Sensiviteten när sju kärl användes blev 67 procent (95 % KI, 61 till 73), baserat på sex studier med totalt 273 patienter [12,25,29,30,40,43] (Figur 4.5). Resultatet är behäftat med samma osäkerheter som för CTA med fyra punkter, vilket medför att det vetenskapliga stödet är begränsat (Tabell 5.1).

**Figur 4.5**  
Metaanalys för sensitiviteten för CTA att påvisa upphörd intrakraniell cirkulation med klinisk diagnos på hjärndöd som referensmetod när bedömningen baseras på sju kärl.

Study, year	Events	Total	Sensitivity, 95% CI
Frampas, 2009	66	105	0.63 (0.53; 0.72)
Quesnel, 2007	11	21	0.52 (0.30; 0.74)
Rieke, 2011	22	29	0.76 (0.56; 0.90)
Sahin, 2015	16	25	0.64 (0.43; 0.82)
Sawicki, 2014	61	82	0.74 (0.64; 0.83)
Shankar, 2013	8	11	0.73 (0.39; 0.94)
Random effects model		273	0.67 (0.61; 0.73)
Prediction interval			(0.59; 0.75)

Heterogeneity:  $I^2=10\%$ ;  $\text{Tau}^2=0.0133$ ;  $p=0.30$

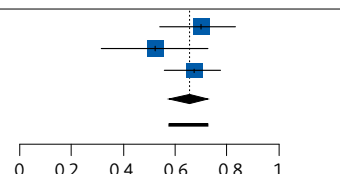


När bedömningen av intrakraniellt blodflöde baserades på tio kärl blev sensitiviteten 65 procent (95 % KI, 57 till 73), där resultatet bygger på tre studier med 150 patienter [24,25,40] (Figur 4.6). En ytterligare osäkerhet, jämfört med resultaten för fyra och sju punkter, är den bristande precisionen där det nedre konfidensintervallet ligger marginellt över gränsen för när resultatet kan vara slumpmässigt. Det medför ett avdrag på  $-1$  och leder till att det vetenskapliga stödet blir otillräckligt.

**Figur 4.6**  
Metaanalys för sensitiviteten för CTA att påvisa upphörd intrakraniell cirkulation med klinisk diagnos på hjärndöd som referensmetod när bedömningen baseras på tio kärl.

Study, year	Events	Total	Sensitivity, 95% CI
Combes, 2007	30	43	0.70 (0.54; 0.83)
Sahin, 2015	13	25	0.52 (0.31; 0.72)
Sawicki, 2014	55	82	0.67 (0.56; 0.77)
Random effects model		150	0.65 (0.57; 0.73)
Prediction interval			(0.57; 0.73)

Heterogeneity:  $I^2=0\%$ ;  $\text{Tau}^2=0.00$ ;  $p=0.30$



## Bedömning av sensitivitet med fyrekärlsangiografi som referens

Två studier med totalt 204 patienter jämförde CTA med fyrekärlsangiografi direkt [24,25]. Den ena studien använde tio kärl för bedömning av intrakraniellt flöde [24] medan den andra använde fyra kärl [25]. Sensitiviteten var 70 procent (95 % KI, 54 till 83) respektive 49 procent (95 % KI, 41 till 57). Studierna slogs inte ihop i en metaanalys i och med att de hade använt olika antal kärl i bedömningen.

De direkta jämförelserna tyder på att CTA har lägre sensitivitet jämfört med fyrekärlsangiografi. Samstämmigheten är dock låg vilket medför ett avdrag på  $-1$ . I och med att det finns en risk för bias och bristande överförbarhet på samma sätt som för övriga jämförelser i rapporten blir det vetenskapliga stödet otillräckligt (Tabell 5.1).

# Sensitivitet för dMRI

## Beskrivning av ingående studier

Sökningen i databaser i september år 2017 resulterade i 665 abstrakts, varav sju lästes i fulltext [48–54]. Tre av studierna hade inte som syfte att utvärdera den diagnostiska tillförlitligheten [48–50]. Två andra studier var fall-kontrollstudier, där dMRI-resultat jämfördes mellan hjärndöda och kontrollpersoner med andra problem, till exempel knäskador, och studierna exkluderades [52,53].

I den sjätte studien jämfördes dMRI-resultat hos hjärndöda med referensvärden från litteraturen [51]. I studien mättes ADC-värden i 14 olika områden hos 18 patienter som uppfyllde kliniska hjärndöds-kriterier. I samtliga områden var det genomsnittliga ADC-värdet signifikant lägre än referensvärden rapporterade i tidigare studier, men hos två av patienterna var ADC-värden i vissa områden inom normalområdet. Studien hade hög risk för systematiska fel och ingår inte i det vetenskapliga underlaget. Den sjunde studien undersökte om MRI kunde bekräfta kliniskt verifierad hjärndöd men använde inte diffusionsviktad teknik, vilket medförde att studien exkluderades [54].

De studier som exkluderades redovisas i Bilaga 2, [www.sbu.se/282](http://www.sbu.se/282).



# 5 Sammanfattning av resultaten

Antal studier Antal deltagare	Indextest	Referensstandard	Sensitivitet (%) och 95 % KI	Vetenskapligt stöd
6 199	Fyrkärls-angiografi	Diagnos på hjärndöd	99 90 till 100	Begränsat ⊕⊕○○ <sup>1</sup>
13 595	CTA med fyra kärl	Diagnos på hjärndöd	86 80 till 91	Begränsat ⊕⊕○○ <sup>1</sup>
6 273	CTA med sju kärl	Diagnos på hjärndöd	67 61 till 73	Begränsat ⊕⊕○○ <sup>1</sup>
3 150	CTA med tio kärl	Diagnos på hjärndöd	65 57 till 73	Begränsat ⊕⊕○○
2 204	CTA med 4 respektive 10 kärl	Fyrkärlsangiografi	70 respektive 49, inte sammanvägt	Otillräckligt ⊕○○○ <sup>2</sup>
0	dMRI			0, studier saknas

**Tabell 5.1**  
Diagnostisk tillförlitlighet för fyrkärlsangiografi, CTA och dMRI.

**CTA** = Datortomografisk angiografi; **dMRI** = Diffusionsviktad magnetkameraundersökning

- <sup>1</sup> Avdrag för risk för systematiska fel (–1) samt för bristande överförbarhet i och med att populationen hade bekräftad hjärndöd (–1)
- <sup>2</sup> Bristande samstämmighet (–1), risk för systematiska fel (–1) samt för bristande överförbarhet i och med att populationen hade bekräftad hjärndöd (–1)





# 6 Kommentarer till resultaten

Granskningen visade att sensitiviteten för fyrkärlsangiografi med kliniskt diagnostiserad total hjärninfarkt som referens är 99 procent och för CTA 86 procent när fyra kärl ingår i bedömningen och cirka 65 procent när sju eller tio kärl ingår. Det fanns inte tillräckligt med studier för att jämföra fyrkärlsangiografi och CTA direkt, vilket hade varit det önskvärda. Det saknades studier som undersökte sensitiviteten för dMRI.

Denna översikt kom fram till ungefär samma resultat som Cochranes systematiska översikt, som var baserad på hälften så många patienter och studier. Resultatet för CTA med fyra kärl förefaller därför vara robust. En sensitivitet på 86 procent för CTA innebär att för 14 procent av patienter som redan har en klinisk diagnos på total hjärninfarkt kan diagnosen inte bekräftas genom bild-diagnostik. Det innebär att en osäkerhet introduceras i bedömningen. Konsekvensen blir att undersökningen måste upprepas tills diagnos och CTA-resultat överensstämmer. Studien av Kerhuel och medarbetare [38] fann att sensitiviteten bara var 50 procent sex timmar efter klinisk diagnos och att det dröjde ytterligare sex timmar innan sensitiviteten nådde upp till 90 procent. Ökande sensitivitet vid fördröjd undersökning med CTA påvisas även av Welschehold och medarbetare [46] och liknande observationer görs i många av de inkluderade studierna. Sålunda krävs en viss tid från det att hjärnan infarcerat till dess att det intrakraniella trycket har ökat så mycket att blodcirkulationen upphört. Det finns således fog för att inte alltför tidigt genomföra en kärlundersökning vid misstänkt total hjärninfarkt. Behovet av att kunna undersöka hjärnans cirkulation under hela dygnet kan därför betraktas med viss försiktighet.

En möjlig orsak till att sensitiviteten för CTA inte låg högre i studierna är svårigheten att skilja stasfyllnad från normal cirkulation eftersom bildtagningen inte följde det dynamiska förloppet när kontrastmedel förs mot huvudet med blodet. Idag finns avancerade datortomografer på marknaden som har kapaciteten att både registrera och bildmässigt illustrera ett förlopp och som därmed torde kunna följa exempelvis blodets cirkulation genom hjärnans kärl, från artärer till vener. Hypotetiskt skulle man därmed kunna uppnå samma säkerhet och robusthet i bedömningen med CTA som med fyrcärlsangiografi. Sannolikt tar det många år innan dessa datortomografer är mer allmänt tillgängliga. Dessutom behövs studier för att validera tekniken för att diagnostisera total hjärninfarkt.

En svårighet vid bedömningen av litteraturen var att studierna använde kliniskt fastställd total hjärninfarkt som referensstandard. Det leder till flera problem. Ett är att det inte går att bedöma specificiteten från studierna. Det går alltså inte att verifiera att metoderna inte klassificerar personer med intrakraniell cirkulation som hjärndöda. En fallrapport har dock rapporterat en patient som felaktigt klassificerades som hjärndöd med stöd av CTA [55], vilket understryker att metoderna kan vara förenade med risker. Ett annat problem som försvårade bedömningen av studierna är att den kliniska diagnostiken för total hjärninfarkt inte är standardiserad. Några studier tillämpade till exempel inte mer strikta kriterier än att patienterna ”visade tecken på att vara hjärndöda”.

Ett större problem är att projektets fråga avsåg patienter som har misstänkt total hjärninfarkt men där den neurologiska undersökningen inte kunnat genomföras fullt ut. Vi valde att acceptera bekräftad total hjärninfarkt som ersättning för misstänkt total hjärninfarkt men överförbarheten till svenska förhållanden är oklar. Två studier har inkluderat patienter med misstänkt total hjärninfarkt [35,36]. Den ena studien exkluderades eftersom den utvärderade CTA med annan typ av datortomograf [35]. Här var sensitiviteten 76 procent [35]. Den andra studien inkluderade patienter med såväl diagnostiserad som misstänkt hjärndöd och visade att sensitiviteten var lägre för misstänkt än för säkerställd hjärndöd [36]. Studien är mycket liten men stämmer ändå till eftertanke. Den tidigare nämnda pågående studien av Brasil och medarbetare kommer förhoppningsvis kunna bidra med ytterligare kunskap om tillförlitligheten när CTA tillämpas på patienter utan klinisk diagnos på total hjärninfarkt [45].

Den bild som utkristalliserar sig vid läsningen av studier om CTA är att det fortfarande saknas konsensus och protokoll om hur tekniken ska användas. Det verkar motsägelsefullt att sensitiviteten förefaller bli lägre när antalet punkter för bedömning ökar. En bakomliggande orsak är sannolikt svårigheten att hantera fynd av stasfyllnad när den dynamiska komponenten saknas. Med CTA är det omöjligt att avgöra hur kontrastmedlet transporterats till ett visst kärlavsnitt, på grund av blodets cirkulation eller av tyngdkraften – stasfyllnad. Genom att endast bedöma fyra kärlavsnitt, och då välja perifera grenar av a. cerebri media belägna inne i hjärnans vävnader respektive centrala vener där kontrastfyllnad endast torde vara resultatet av cirkulation genom hela hjärnan, är tanken att känsligheten ska öka. Emellertid måste tidsaspekten även här beaktas. Flera studier påvisar venfyllnad sent i förloppet och författarna kom-

menterar att särskild bildtagning av venerna inte ska utföras. Återigen förefaller det som om ju längre man väntar med bildtagning efter kontrastinjektionen desto större chans att få se kontrastmedel, även i de centrala venerna. Kontrastmedel letar sig dit utan att det betyder att den passerat hjärnans kapillärer som en del i bevarad cirkulation.

En annan aspekt att ta hänsyn till vid bedömning av CTA är att såväl studier som vissa riktlinjer understryker att det krävs hög kompetens, i form av neuro-radiologer eller radiologer med lång erfarenhet, för att genomföra och tolka undersökningen. Distansbedömning av den här typen av livsavgörande undersökningar torde innebära svåra etiska överväganden för den granskande specialisten som saknar kontroll över hur undersökningen genomförts.

Det saknades studier för att kunna bedöma sensitiviteten för dMRI. Granskningen visade ändå på några problem med tekniken. Bedömningen av dMRI-bilder kompliceras av att förändringar i vattendiffusionen efter inträffad manifest infarkt förändras relativt snabbt över tiden. En tydligt sänkt diffusion, med hög signal på diffusionsviktade bilder och låg ADC ses redan inom minuter efter hjärnskadan och kvarstår vanligen under några dagar upp till cirka en vecka, varefter diffusionen normaliseras och sedan blir högre än normalt. Detta innebär att en dMRI-undersökning som utförs för sent inte säkert har möjlighet att påvisa den manifesta hjärnskadan.

Det återstår också att visa hur dMRI-undersökningar ska utvärderas på ett sätt som både säkert identifierar total hjärninfarkt och är reproducerbart även i mindre vana händer. I två av de granskade studierna bedömdes dMRI-undersökningarna utifrån ADC-mätningar i olika definierade områden i hjärnan, vilket är ett mödosamt sätt som sannolikt inte fungerar väl för radiologer utan särskild MR-kompetens. I en tredje studie bedömdes förekomsten av utbredda signalförändringar på diffusionsviktad sekvens i storhjärnans bark, vilket visade sig ha ett dåligt positivt prediktivt värde.

Sammantaget förefaller CTA fortfarande vara en metod i ett experimentellt stadium. Studierna har genomförts med mer avancerad utrustning och högre kompetens än vad som normalt finns tillgängligt på svenska sjukhus utanför region- och universitetssjukhusen. Det skulle behövas studier på patienter där neurologiska undersökningar inte är konklusiva eller inte har kunnat genomföras, med de datortomografer som är standard på svenska sjukhus och där undersökningen genomförs och tolkas av radiologer. Litteraturen talar vidare för att dMRI inte är en användbar metod för att bekräfta hjärndöd.



# 7 Projektgrupp och externa granskare

## Projektgrupp

### Sakkunniga

**OLOF FLODMARK**  
professor i barnneuroradiologi,  
Neuroradiologiska kliniken,  
Karolinska Universitetssjukhuset  
i Solna

**JOHAN WIKSTRÖM**  
professor i neuroradiologi,  
Bild- och funktionsmedicinskt  
centrum, Akademiska sjukhuset,  
Uppsala

### SBU

**AGNETA PETTERSSON**  
projektledare

**SARA FUNDELL**  
projektadministratör

**CLAES LENNMARKEN**  
biträdande projektledare,  
professor emeritus, Anestesi  
och intensivvård, Linköping

**NAAMA KENAN MODÉEN**  
projektledare, metaanalyser

**MAJA KÄRRMAN FREDRIKSSON**  
informationsspecialist

## Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

**FREDRIK GINSTMAN**  
specialistläkare, Regionalt  
donationsansvarig, Linköping

**TOMAS HINDMARSH**  
docent i neuroradiologi, Stockholm

**SVEN EKHOLM**  
professor emerita, Neuroradiologi, Göteborg

## Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

# 8 Ordförklaringar och förkortningar

<b>ADC-värden</b>	"Apparent diffusion coefficient" - Ett framräknat värde som ger ett direkt numeriskt värde på diffusionen i en viss punkt.
<b>CTA</b>	Angiografi med bildtagning i datortomograf efter kontrastmedelsinjektion i perifer ven.
<b>Diagnostisk tillförlitlighet</b>	Uttrycks vanligen som sensitivitet och specificitet.
<b>dMRI</b>	Diffusionsviktad magnetkameraundersökning
<b>Fall-kontrollstudier</b>	Studier där personer som säkerställt har ett visst tillstånd jämförs med personer som säkerställt saknar tillståndet.
<b>Fyrkärlsangiografi</b>	Konventionell angiografi med hjälp av kateterteknik och kontrastinjektion i stora kroppspulsådern, aorta.
<b>Metaanalys</b>	Metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat.
<b>Prediktionsintervall</b>	Det intervall av sensitivitet eller specificitet inom vilket 95 procent av de "sanna" värdena antas att hamna, inklusive möjliga värden från framtida/kommande studier.
<b>Sensitivitet</b>	Känsligheten, det vill säga andelen av dem som är sjuka enligt referenstestet som klassificeras som sjuka av indextestet
<b>Slumpeffektmodell</b>	En metod för metaanalys där resultaten från enskilda studier antas vara slumpmässigt fördelade, det vill säga det finns inget underliggande "sant" värde som gäller generellt
<b>Specificitet</b>	Träffsäkerhet, det vill säga andelen av dem som är friska enligt referenstestet som klassificeras som friska av indextestet
<b>Stasfyllnad</b>	Kontrastmedel kan påvisas i ett kärl trots att det saknas normal blodcirkulation i kärlet.





# 9 Referenser

1. Socialstyrelsen. Kriterier för bestämmande av människans död, SOSFS 2005:10 (M) Stockholm, Socialstyrelsen; 2005. Hämtad från [www.sams.ch/guidelines](http://www.sams.ch/guidelines) den 4 januari 2018.
2. Heran MK, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci* 2008;35:409-19.
3. Citerio G, Crippa IA, Bronco A, Vargiolu A, Smith M. Variability in brain death determination in europe: looking for a solution. *Neurocrit Care* 2014;21:376-82.
4. Societe Francaise de Neuroradiologie, Societe Francaise de Radiologie, Agence de la Biomedecine. [Recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography]. *J Neuroradiol* 2011;38:36-9.
5. Lanfermann H. [Angiographic procedures for determination of cessation of cerebral circulation]. *Nervenarzt* 2016;87:144-8.
6. Swiss Academy of Medical Sciences (SAMS). Determination of death with regard to organ transplantation and preparations for organ removal, 2017.
7. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad; 2012.
8. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015;43:1291-325.
9. Helsedirektoratet. Rundskriv til forskrift om dødsdefinisjonen ved donasjon av organer, celler og vev. Rundskriv IS-7/2016. Oslo, Helsedirektoratet. Hämtad från <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/rundskriv-til-forskrift-om-dodsdefinisjonen> den 4 januari 2018.

10. Greitz T, Gordon E, Kolmodin G, Widén L. Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death. *Neuroradiology* 1973;5:13-9.
11. 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;19:641-7.
12. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1566-70.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, and the PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
14. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
15. Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, Buss CH, Howatson A, Pace NL. Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009694.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210.
17. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
18. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
19. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* Version 1.0. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
21. Bergquist E, Bergstrom K. Angiography in cerebral death. *Acta Radiologica: Diagnosis* 1972;12:283-8.
22. Bradac GB, Simon RS. Angiography in brain death. *Neuroradiology* 1974;7:25-8.
23. Busse O, Vegelsang H. [Transfemoral cerebral panarteriography for confirmation of cerebral death (author's transl)]. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1974;121:630-4.
24. 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.
25. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Safranow K, Walecka A, Walecki J, Rowinski O, et al. Computed tomographic angiography criteria in the diagnosis of brain death-comparison of sensitivity and interobserver reliability of different evaluation scales. *Neuroradiology* 2014;56:609-20.
26. Brasil S, Bor-Seng-Shu E, de-Lima-Oliveira M, M KA, M JT, Bernardo L, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. *J Neuroradiol* 2016;43:133-40.
27. Kramer AH, Roberts DJ. Computed Tomography Angiography in the Diagnosis Of Brain Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care* 2014.
28. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, Strecker G, Savage J, Gauvrit JY, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol* 2006;33:90-5.
29. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, Marro B, Payen L, Lambert N, et al. Limita-

- tions of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 2007;33:2129-35.
30. Rieke A, Regli B, Mattle HP, Brekenfeld C, Gralla J, Schroth G, et al. Computed tomography angiography (CTA) to prove circulatory arrest for the diagnosis of brain death in the context of organ transplantation. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13261.
  31. 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;42:3941-6.
  32. Welschehold S, Boor S, Reuland K, Beyer C, Kerz T, Reuland A, et al. CT angiography as a confirmatory test in brain death. *Acta Neurochir Suppl* 2012;114:311-6.
  33. 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.
  34. 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;11:261-71.
  35. Chakraborty S, Adas RA. Dynamic Computed Tomography Angiography in Suspected Brain Death: A Noninvasive Biomarker. *J Can Assoc Radiol* 2014;65:352-9.
  36. Garrett MP, Williamson RW, Bohl MA, Bird CR, Theodore N. Computed tomography angiography as a confirmatory test for the diagnosis of brain death. *J Neurosurg* 2017:1-6.
  37. Karakuş K, Demirci S, Cengiz AY, Atalar MH. Confirming the brain death diagnosis using brain CT angiography: Experience in Tokat State Hospital. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1747-51.
  38. Kerhuel L, Srairi M, Georget G, Bonneville F, Mrozek S, Mayeur N, et al. The optimal time between clinical brain death diagnosis and confirmation using CT angiography: A retrospective study. *Minerva Anesthesiol* 2016;82:1180-8.
  39. Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, Taleb M, Raoult H, Gauvrit JY. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death. *Ann Intensive Care* 2016;6.
  40. Şahin H, Pekçevik Y. CT angiography as a confirmatory test in diagnosis of brain death: Comparison between three scoring systems. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:177-83.
  41. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Safranow K, Walecka A, Walecki J, Rowinski O, et al. Dynamic evaluation of stasis filling phenomenon with computed tomography in diagnosis of brain death. *Neuroradiology* 2013;55:1061-9.
  42. Sawicki M, Sołek-Pastuszka J, Jurczyk K, Skrzywanek P, Guziński M, Czajkowski Z, et al. Original protocol using computed tomographic angiography for diagnosis of brain death: A better alternative to standard two-phase technique? *Ann Transplant* 2015;20:449-60.
  43. Shankar JJS, Vandorpe R. CT perfusion for confirmation of brain death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1175-9.
  44. Welschehold S, Kerz T, Boor S, Reuland K, Thömke F, Reuland A, et al. Detection of intracranial circulatory arrest in brain death using cranial CT-angiography. *Eur J Neurol* 2013;20:173-9.
  45. ClinicalTrials.gov. In. January 24, 2014 ed. Basil, S: U.S. National Library of Medicine.; January 24, 2014. Identifier: NCT02045407, Computed Tomography Angiography to Brain Death Assessment.
  46. Welschehold S, Kerz T, Boor S, Reuland K, Thomke F, Reuland A, et al. Computed tomographic angiography as a useful adjunct in the diagnosis of brain death. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1279-85.
  47. Musacchio M MA, Manoila I, Lebidensky A. CT angiography in brain

- death diagnosis: Clinical experience in 196 patients. In: Conference abstract; 2010.
48. Kim E, Sohn CH, Chang KH, Chang HW, Lee DH. Patterns of accentuated grey-white differentiation on diffusionweighted imaging or the apparent diffusion coefficient maps in comatose survivors after global brain injury. *Clin Radiol* 2011;66:440-8.
  49. McKinney AM, Teksam M, Felice R, Casey SO, Cranford R, Truwit CL, et al. Diffusion-weighted imaging in the setting of diffuse cortical laminar necrosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1659-65.
  50. Nakahara M, Ericson K, Bellander BM. Diffusion-weighted MR and apparent diffusion coefficient in the evaluation of severe brain injury. *Acta Radiol* 2001;42:365-9.
  51. Luchtmann M, Bernarding J, Beuing O, Kohl J, Bondar I, Skalej M, et al. Controversies of diffusion weighted imaging in the diagnosis of brain death. *J Neuroimaging* 2013;23:463-8.
  52. Selcuk H, Albayram S, Tureci E, Hasiloglu ZI, Kizilkilic O, Cagil E, et al. Diffusion-weighted imaging findings in brain death. *Neuroradiology* 2012; 54:547-54.
  53. Sohn CH, Lee HP, Park JB, Chang HW, Kim E, Kim E, et al. Imaging findings of brain death on 3-tesla MRI. *Korean J Radiol* 2012;13:541-9.
  54. Tali ET, Yücel AS, Tefvik M, Gökçora N, Dalmaz S, Günaydin B, et al. Magnetic resonance imaging in confirmation of brain death. *Riv Neuroradiol* 2001;14:631-7.
  55. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care* 2009;11:272-5.
  56. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM, American Academy of N. 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.

# SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

webbplats: [www.sbu.se](http://www.sbu.se) • twitter: [@SBU\\_se](https://twitter.com/SBU_se) • telefon: 08-412 32 00