

Hovedtransplantation

Alexander Lilja-Cyron¹, Carsten Reidies Bjarkam² & Jannick Brennum¹

STATUSARTIKEL

1) Neurokirurgisk
Klinik, Rigshospitalet
2) Neurokirurgisk
Afdeling, Aalborg
Universitetssygehus

Ugeskr Læger
2018;180:V01180076

Igennem det seneste århundrede har forskere i takt med udviklingen af transplantationsteknologien beskæftiget sig med muligheden for at kunne transplantere et hoved fra en krop til en anden, en cefalosomatisk anastomose [1]. I medierne har emnet i den seneste tid fået en del opmærksomhed, fordi en italiensk/kinesisk forskningsgruppe under ledelse af *Canavero & Ren* postulerer, at de i nær fremtid vil kunne udføre en sådan procedure succesfuldt hos mennesker. Projektet kaldes HEAd Anastomosis VENTure (HEAVEN) og støttes i særlig grad på en protokol (GEMINI) for funktionel anastomosering af en overskåret rygmarv [2, 3]. De første testoperationer er udført på humane lig, og gruppen agter snarest at transplantere den første levende patient [4]. Vi vil i denne artikel give et historisk oprids og en aktuel status på de praktiske, videnskabelige og etiske aspekter af hovedtransplantation.

HISTORISK PERSPEKTIV

Transplantation af væv og organer er blevet mulig igennem teknisk udvikling inden for især karanastomosering og immunsuppression. *Carrel* udviklede i starten af 1900-tallet en minutløs sutureringssteknik, der muliggjorde direkte tilkobling af donororganet til recipientens blodforsyning, og sammen med *Guthrie* udførte han i 1908 den første hovedtransplantation på en hund, hvor de forbandt cirkulationen fra en donorhunds hoved til en anden intakt hund [1]. Det transplanterede hoved overlevede nogle få timer, hvor det udviste bevarede hjernestammereflekser trods en iskæmitid på 20 min. *Demikhov* videreførte i 1954 forsøgene med at danne tohovedede hunde, hvor det lykkedes

FIGUR 1

Den sovjetiske kirurg *Vladimir Demikhov* (1916-1998) eksperimenterede i 1954 med at danne tohovedede hunde, hvor det lykkedes at få det transplanterede hoved til at se, bevæge sig og slikke vand op. Af hensyn til suturering af blodkar og øvrige strukturer blev forbenene transplanteret med hovedet. Gentrykt fra [6] med tilladelse fra *Olga Demikhova* og *Igor Konstantinov*.



des at få det transplanterede hoved til at se, bevæge sig og slikke vand op [5, 6] (Figur 1). På dette tidspunkt var der endnu ikke immunsupprimerende stoffer tilgængelige, men en enkelt hund overlevede alligevel i 29 dage [7]. I 1965 lykkedes det *White* vha. af anastomoser mellem arteria maxillaris og arteria carotis interna at forbinde karforsyningen fra isolerede hjerner fra donorhunde til det cervikale karsystem på andre intakte hunde og at verificere bevaret aktivitet i de transplanterede hjerner med EEG og måling af ilt- og glukoseforbrug [8]. *White* foretog i 1970 den første regelrette hovedtransplantation på aber (Figur 2), som postoperativt var i stand til at tygge og synke føde [9]. Der blev ikke gjort noget forsøg på at sammenføje den overskårne halsrygmarv, hvorfor dyrene var tetraplegiske og havde behov for permanent respiratorbehandling, ligesom de i forbindelse med overskæringen udviklede spinalt shock og hypotension. På dette tidspunkt var immunsupprimerende stoffer begyndt at vinde indpas og havde muliggjort de første nyre- og hjertetransplantationer i hhv. 1954 og 1967 [1]. *White* brugte intens immunsuppression i sine forsøg, og det var formentlig toksiciteten af denne, der sammen med behovet for heparinisering af karanastomoserne tog livet af aberne inden for 1-2 dage. Derimod verificerede histologiske undersøgelser, at der ikke var afstødningsre-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hovedtransplantation (cefalosomatisk anastomose) er gennemført i dyremodeller (mus, rotter og aber) med kort overlevelsestid. *Canavero & Ren* har for nyligt fremført en protokol, hvori de beskriver en metode, der angiveligt skulle gøre hovedtransplantation (dvs. at overføre hovedet fra f. eks. en tetraplegisk person til kroppen fra en hjernedød donor) realistisk hos mennesker.
- ▶ Der er endnu ikke videnskabeligt belæg for at udføre *first in man*-forsøg, da der bl.a. ikke er dokumentation for, at funktionel fusion af rygmarven er realistisk, og der ikke er overbevisende strategier for neuroprotektion og behandling af forventelige neuropatiske smerter.
- ▶ Det foreslåede projekt overholder ikke basale forskningsetiske principper om f.eks. videnskabelig validitet og en fornuftig *risk-benefit-ratio* for forsøgsdeltagere, og der er grundlæggende, bestående etiske udfordringer i hele konceptet.

aktioner i hjernevævet [9]. Hudvæv er særligt immunreaktivt, og det var først i slutningen af 1990'erne, at det lykkedes at identificere en kombination af immun-supprimerende stoffer, der kunne forhindre afstødning af myokutane transplantater, hvorved hånd- og ansigts-transplantation blev muliggjort og håbet om hoved-transplantation revitaliseret [10].

PRAKTISKE OG VIDENSKABELIGE UDFORDRINGER

På baggrund af ovenstående er det, trods de anæstesiologiske aspekter af en anslået procedurevarighed på ca. 36 timer, de kirurgiske aspekter med stabilisering af rygsøjlen og suturering af kar, nerver, bindevæv og muskeltilhæftninger samt de medicinske aspekter med at sikre optimal koagulationsstatus og immunsuppression ikke helt utænkeligt, at man vil kunne transplantere et levende menneskehoved over på en donorkrop fra en hjernedød person og i en (antagelig kort) overlevelsesperiode se hjernefunktion på niveau med resultaterne fra Whites abeforsøg i 1970'erne. Der er imidlertid andre udfordringer, hvis »succesfuld« hovedtransplantation skal kunne foretages.

Neuroprotektion og modvirkning af hjerneiskæmi

Ren *et al* har i en musemodel vist, at hovedtransplantation kan foregå under kontinuerlig cerebral perfusion [11-14], men de forventer ved en human procedure kortvarig ophør af cerebral cirkulation, bl.a. pga. afstanden mellem de to operationslejer [13]. I relation til neuroprotektion er især induceret hypotermi tidligere undersøgt i forbindelse med behandling af forskellige cerebrale skader (f.eks. traumatisk hjerneskade og iskæmisk apopleksi), og moderat terapeutisk hypotermi benyttes i dag rutinemæssigt som profylakse mod hypoksisk hjerneskade hos patienter med hertestop uden for hospital [15]. Farmakologisk neuroprotektion undersøges også ekstensivt til klinisk brug ved iskæmiske hjerneskader, men lovende effekt af stoffer i prækliniske forsøg har ikke kunnet translateres til positive resultater i efterfølgende kliniske forsøg, og der er endnu ikke implementeret rutinebehandling med neuroprotektive stoffer [16]. En tredje strategi er iskæmisk præ- og postkonditionering, hvor transient iskæmi andre steder i kroppen kan mediere øget cerebral tolerans for iskæmi og dermed minimere reperfusionsskader [17]. Effekten af ovennævnte teknikker bør optimeres eller som minimum testes samtidigt og i relation til den procedure, der skal udføres, inden det er forsvarligt at foretage humane forsøg.

Sikring af funktionel rygmarvsfusion

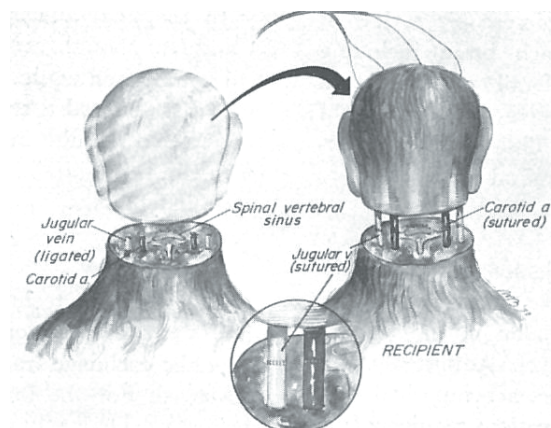
I Canavero *et al's* GEMINI-protokol fremføres det, at kontrolleret og minimalt traumatisk transektion af rygmarven adskiller sig markant fra situationen ved f.eks. traumatisk medullær skade, og at anvendelse af så-

kaldte cellefusogener (som f.eks. polyethylenglykol) og *spinal cord stimulation* vil facilitere etableringen af en funktionel forbindelse mellem de to ender [18]. Teorien er, at et netværk af propiospinale interneuroner, som har et vist regenerationspotentialt over korte afstande, under de rette omstændigheder vil kunne danne nye netværk og fungere som en bypass af overskæringen af f.eks. de kortikospinale baner. De fleste studier er dog foretaget med dyremodeller (mus, rotter og katte) [19], som har spinale netværk, der adskiller sig fra menneskers (f.eks. kan katte med total overskæring af rygmarven opnå gangfunktion via et lumbalt *locomotor*-netværk) [20]. Det bør ligeledes påpeges, at man i alle de refererede dyreeksperimentelle studier har undersøgt fusion af rygmarvsender fra samme individ, og der er således på intet tidspunkt tilvejebragt studier, hvor rygmarvsender fra to forskellige individer er fusioneret. Der foreligger således ikke videnskabelig evidens for, at en anastomosering af rygmarven, som foreslået i GEMINI, vil føre til et funktionelt resultat hos mennesker.

Håndtering af postoperative neurogene smerter

Efter traumatiske rygmarvsskader ses der udvikling af et eller flere smertesyndromer hos ca. 80% af patienterne, og det må forventes, at overskæring af rygmarven ligeledes indebærer en betydelig risiko for udvikling af centrale neuropatiske smerter, som f.eks. *below-level pain*, der ses hos halvdelen af patienterne med traumatisk tetraplegi [21]. Canavero & Bonicalzi mener selv, at sådanne smerter vil kunne kureres med en selektiv, terapeutisk læsion i den subparietale hvide substans udført med *high-intensity focused ultrasound* [22]. Teknikken er afprøvet mod kroniske smerter i et klinisk forsøg med 12 patienter, hvor en selektiv ablation i thalamus førte til en gennemsnitlig smertelindring på 41% målt på en visuel analog skala [23],

FIGUR 2



Den amerikanske neurokirurg Robert J. White foretog den første hovedtransplantation hos primater, da han i 1970 udførte *cephalic exchange* transplantation hos aber, der efter operationen via EEG-monitoring kunne dokumenteres at være vågne og også efterfølgende var i stand til at tygge og synke føde. Gentrykt fra [9] med tilladelse.

men den betragtes stadig som yderst eksperimentel. I de tidligere dyremodeller for hovedtransplantation har smerter ikke været i fokus, og omfanget samt effekten af evt. behandling i denne sammenhæng er ukendt.

ETISKE PROBLEMSTILLINGER

Hovedtransplantation rejser en række etiske problemstillinger, der falder i to grupper: de forskningsetiske, der er relateret til gennemførelsen af de foreslåede projekter, og de mere generelle etiske spørgsmål, som er relateret til hele konceptet med at danne et helt menneske sammensat af et hoved og en krop fra to forskellige individer.

Forskningsetiske problemstillinger

Emanuel et al har formuleret syv krav, der bør være opfyldt for etisk forsvarlig forskning (**Tabel 1**) [24]. Hvis disse krav appliceres på den foreslåede hovedtransplantation, er resultatet ikke opløftende [25]. Det første krav, at forsøget skal bidrage med social eller videnskabelig værdi, opfyldes ikke, da det på nuværende tidspunkt er usandsynligt, at en forsøgsdeltager vil få neurologisk funktion over donorkroppen, meningsfuld overlevelsestid eller endsige overleve proceduren. Den foreslåede fremgangsmåde er baseret på kadaveroperationer og enkelte dyreforsøg, som ikke direkte afspejler den foreslåede procedure, hvorfor projektet heller ikke opfylder det andet krav om videnskabelig validitet og metodologisk kvalitet. Fair selektion (krav 4) af forsøgsdeltagere vil også være vanskelig, da egnede recipienter af en donorkrop pga. deres grundsygdom vil kunne tænkes at acceptere den uacceptable *risk-benefit ratio*, som findes i HEAVEN på nuværende tidspunkt, hvor der end ikke er demonstreret *proof of concept* af de grundlæggende trin i proceduren. Den foreslåede hovedtransplantation er planlagt at skulle foregå i Kina

[26], der tidligere er blevet kritiseret for manglende kontrol og regulering af forskningsprojekter, hvorfor et grundigt og uafhængigt videnskabetisk review (krav 5) af protokollen også er usandsynligt. I et sådant review ville man formentlig konkludere, at der ikke kan gives tilstrækkelig information om sandsynlighed for overlevelse og komplikationer, hvorfor et egentligt informeret samtykke ikke vil kunne indhentes (krav 6). Endelig er der kravet om respekt for de inkluderede forsøgsparticipanter, hvilket også omfatter beskyttelse af privatliv og mulighed for at trække sit samtykke tilbage. I forbindelse med planlægningen af det første forsøg med mennesker har der været stor mediebevågenhed på en russisk mand, der havde meldt sig som den første kandidat, og givet omfanget af dette projekt vil det også i fremtiden være svært at sikre anonymitet for evt. forsøgsparticipanter [27].

Grundlæggende etiske spørgsmål.

I henhold til ovenstående er det uetisk at benytte blot én eneste hjernedød organ donors krop til hovedtransplantation, da denne kunne have reddet adskillige liv, hvis organerne var brugt på evidensbaserede behandlinger som hjerte-, lever- og nyretransplantation [28]. Men selv hvis teknologien blev udviklet med overbevisende *proof of concept*, og de videnskabetiske problemer, som er beskrevet ovenfor, var adresseret tilstrækkeligt, ville det da være etisk forsvarligt at foretage en sådan procedure? Hvordan bliver den lovmæssige status efter en transplantation, f.eks. vedrørende børn af recipienten, der genetisk vil være relaterede til donoren? Er personligheden udelukkende skabt i hjernen (cerebrocentrisme), eller består jeg'et både af krop og sjæl, hvilket implicerer, at der kan være betydelige personlighedsmæssige udfordringer efter en hovedtransplantation? Det vigtigste spørgsmål fra et samfunds-

TABEL 1

Syv krav til afgørelse af om et forskningsprojekt er etisk forsvarligt. Oversat fra [24].

Krav	Forklaring
1. Social eller videnskabelig værdi	Undersøgelse af en behandling, intervention eller teori der vil forbedre deltagernes sundhed eller velbefindende eller øge vores viden
2. Videnskabelig validitet	Anvendelse af accepterede videnskabelige principper og metoder herunder statistiske teknikker til at producere valide data
3. Fair selektion af forsøgsparticipanter	Selektion af forsøgsparticipanter der sikrer at stigmatiserede og sårbare individer ikke målrettes til risikable forskningsprojekter og at rige og socialt velstillede personer ikke favoriseres til potentielt gavnlige forskningsprojekter
4. Favorabel <i>risk-benefit ratio</i>	Minimering af risiko og maksimering af potentielle fordele Risiko for at forsøgsparticipanteren skal stå mål med gevinsten for forsøgsparticipanteren og samfundet
5. Uafhængigt review	Gennemgang af studiedesignet, den foreslåede forsøgsparticipanterpopulation og <i>risk-benefit ratio</i> af personer der er uafhængige af forskningsprojektet
6. Informeret samtykke	Formidling af information til forsøgsparticipanter omkring formål, procedurer, potentielle risici, fordele og alternative så personen forstår informationen og kan træffe en frivillig beslutning om deltagelse eller ej
7. Respekt for potentielle og inkluderede forsøgsparticipanter	Tilladelse af udtrædelse af forskningsprojektet, beskyttelse af privatlivet via fortrolighed, informering om nyligt identificerede risici/fordele samt resultatet af forskningsprojektet Opretholdelse af forsøgsparticipanteres velfærd

mæssigt perspektiv, hvis hovedtransplantation skulle blive et realistisk behandlingstilbud, er dog nytteetisk: Er det rimeligt at allokere en hel donorkrop til at bedre livet for én patient, når organerne ville kunne transplanteres individuelt og redde livet for adskillige mennesker. Det gennemsnitlige antal *quality-adjusted life years* (QALYs), som en enkelt organdonor bidrager til, er ca. 30, hvilket er svært at forestille sig ville være tilfældet efter en hovedtransplantation [29]. Endvidere spredes risikoen ved transplantationsproceduren ud ved at donere organerne separat, således at der næsten altid er gavn af donorkroppen trods komplikationer i forbindelse med en transplantation [30].

KONKLUSION

Der er ikke belæg for at udføre hovedtransplantation hos mennesker i nær fremtid, da de kirurgiske udfordringer med f.eks. funktionel rygmarvsfusion ikke er løst. *Canavero & Ren* har foreslået en risikabel procedure, som ikke hviler på de grundlæggende videnskabetiske principper [3], og endelig er der betydelige etiske argumenter imod hele konceptet.

SUMMARY

Alexander Lilja-Cyron, Carsten Reidies Bjarkam & Jannick Brennum:

Human head transplantation
Ugeskr Læger 2018;180:V01180076

Since the beginning of the 20th century, head transplantation (cephalosomatic anastomosis) has been studied in animal models including mice, rats and monkeys. A recently proposed protocol for head transplantation in humans has revived the interest for the procedure. However, key elements in the procedure, such as functional spinal cord fusion, sufficient neuroprotection and post-operative pain control are still undocumented. Ethical issues remain concerning the scientific validity of the proposed project as well as general concerns regarding the entire concept of human head transplantation.

KORRESPONDANCE: Alexander Lilja-Cyron.

E-mail: alexander.lilja-cyron@regionh.dk

ANTAGET: 30. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. juli 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Lamba N, Holsgrove D, Broekman ML. The history of head transplantation: a review. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:2239-47.
2. Canavero S. HEAVEN: the head anastomosis venture project outline for the first human head transplantation with spinal linkage (GEMINI). *Surg Neurol Int* 2013;4(suppl 1):S335-S342.
3. Canavero S, Ren X, Houston, GEMINI has landed: spinal cord fusion achieved. *Surg Neurol Int* 2016;7(suppl 24):S626-S628.
4. Ren X, Li M, Zhao X et al. First cephalosomatic anastomosis. *Surg Neurol Int* 2017;8:276.
5. Erika E. Human head transplant proposed – how did we get here? *Natl Geogr Mag* 2015. <http://phenomena.nationalgeographic.com/2015/05/05/human-head-transplant-proposed-how-did-we-get-here/> (30. dec 2017).

6. Konstantinov IE. At the cutting edge of the impossible: a tribute to Vladimir P. Demikhov. *Texas Hear Inst J* 2009;36:453-8.
7. Stevens E. Russia's two-headed dog. *LIFE* 1959;47:79-82.
8. White RK, Albin MS, Locke GE et al. Brain transplantation: prolonged survival of brain after carotid-jugular interposition. *Science* 1965;150:779-81.
9. White RJ, Wolin LR, Massopust LC et al. Cephalic exchange transplantation in the monkey. *Surgery* 1971;70:135-9.
10. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B et al. First human face allograft: early report. *Lancet* 2006;368:203-9.
11. Ren XP, Song Y, Ye YJ et al. Allogeneic head and body reconstruction: mouse model. *CNS Neurosci Ther* 2014;20:1056-60.
12. Ren XP, Ye YJ, Li PW et al. Head transplantation in mouse model. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:615-8.
13. Ren XP, Orlova EV, Maevsky EI et al. Brain protection during cephalosomatic anastomosis. *Surg* 2016;160:5-10.
14. Li PW, Zhao X, Zhao YL et al. A cross-circulated bicephalic model of head transplantation. *CNS Neurosci Ther* 2017;23:535-41.
15. Callaway CW, Soar J, Aibiki M et al. Part 4: Advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2015;132(suppl 1):S84-S145.
16. Moretti A, Ferrari F, Villa RF. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol Ther* 2015;146:23-34.
17. Hess DC, Blauenfeldt RA, Andersen G et al. Remote ischaemic conditioning – a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Publ Gr* 2015;11:698-710.
18. Canavero S, Ren XP, Kim CY et al. Neurologic foundations of spinal cord fusion (GEMINI). *Surg* 2016;160:11-9.
19. Flynn JR, Graham BA, Galea MP et al. The role of propriospinal interneurons in recovery from spinal cord injury. *Neuropharmacology* 2011;60:809-22.
20. Rostignol S, Chau C, Brustein E et al. Locomotor capacities after complete and partial lesions of the spinal cord. *Acta Neurobiol Exp* 1996;56:449-63.
21. Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* 2003;103:249-57.
22. Canavero S, Bonicalzi V. Central pain following cord severance for cephalosomatic anastomosis. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:271-4.
23. Jeanmonod D, Werner B, Morel A et al. Transcranial magnetic resonance imaging – guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 2012;32:E1.
24. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-11.
25. Brennum J. The EANS Ethico-legal Committee finds the proposed head transplant project unethical. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:2251-2.
26. Ren X, Canavero S. The new age of head transplants: a response to critics. *AJOB Neurosci* 2017;8:239-41.
27. Welch A. Russian man volunteers for first human head transplant. *CBS News* 2016. <https://www.cbsnews.com/news/russian-man-volunteers-for-first-human-head-transplant/> (8. jan 2018).
28. Rommelfanger KS, Boshears PF. The rubicon already crossed. *AJOB Neurosci* 2017;8:197-9.
29. Nunnink L, Cook DA. Palliative ICU beds for potential organ donors: an effective use of resources based on quality-adjusted life-years gained. *Crit Care Resusc* 2016;18:37-42.
30. Vong G. The ethical asymmetry between a head/body transplant and multiple organ transplants: overall health, justice, and risk. *AJOB Neurosci* 2017;8:217-9.