

Langdurige bewustzijnsstoornissen: diagnose, prognose en behandeling

Prolonged disorders of consciousness: diagnosis, prognosis and treatment

Mw. A. Rietveld^{1*}, mw. W.S. van Erp^{2*}, dr. P.E. Vos³, dr. B. Post⁴, mw. dr. E.G.J. Zandbergen⁵, dr. J.C.M. Lavrijsen⁶

Samenvatting

Langdurige bewustzijnsstoornissen, zoals de vegetatieve toestand of het niet-responsief waak-syndroom en de minimaal bewuste toestand, behoren tot de slechtst mogelijke uitkomsten van niet-aangeboren hersenletsel. Dit artikel geeft een overzicht van de diagnostiek, prognose en behandelingsmogelijkheden voor patiënten met deze complexe klinische beelden met een aanbeveling voor meer samenwerking tussen eerste- en tweedelijnspecialisten.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2016;117(3):97-102)

Summary

Prolonged disorders of consciousness, such as the vegetative state or unresponsive wakefulness syndrome and the minimally conscious state, represent some of the worst possible outcomes of acquired brain injury. This article gives an overview of the diagnosis, prognosis and therapeutic options for patients in these challenging clinical conditions and stresses the importance of collaboration between the different medical specialties involved.

Inleiding

Langdurige bewustzijnsstoornissen behoren tot de slechtst mogelijke uitkomsten van niet-aangeboren hersenletsel. Uit de schaarse incidentie- en prevalentiecijfers blijkt dat langdurige bewustzijnsstoornissen zeldzaam zijn, in het bijzonder in Nederland.^{1,2} Toch confronteert deze kleine patiëntenpopulatie artsen met een scala aan diagnostische, prognostische, therapeutische en ethische dilemma's, variërend van een misdiagnosepercentage rond 40% tot beperkte revalidatiemogelijkheden en complexe beslissingen rondom al dan niet levensverlengend handelen.²⁻⁴ Medisch-technologische ontwikkelingen verbeteren de overleving van

traumatisch hersenletsel en circulatiestilstand, maar verhogen ook het aantal patiënten bij wie een langdurige bewustzijnsstoornis een rol zou kunnen gaan spelen. Passende zorg voor deze groep is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van diverse medische specialisten, zoals neurologen, neurochirurgen, specialisten ouderengeneeskunde, intensivisten en andere zorgprofessionals, zoals ook genoemd in de nieuwe Zorgstandaard Traumatisch Hersenletsel.⁵

Langdurige bewustzijnsstoornissen

Bewustzijn wordt gedefinieerd als besef van het 'zelf' en van de omgeving.⁶ Zelfbesef, oftewel de intrinsieke

¹ aios neurologie, afdeling Neurologie, Radboudumc, Nijmegen, ² aios specialisme ouderengeneeskunde en promovendus, afdeling Eerstelijns-geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen en Coma Science Group, Université de Liège, Luik, België, ³ neuroloog, afdeling Neurologie, Slingeland ziekenhuis, Doetinchem, ⁴ neuroloog, afdeling Neurologie, Radboudumc, Nijmegen, ⁵ neuroloog, afdeling Neurologie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem, ⁶ senior onderzoeker specialisme ouderengeneeskunde, afdeling Eerstelijns-geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen. *gelijke bijdrage
Correspondentie graag richten aan: mw. drs. W.S. van Erp, afdeling Eerstelijns-geneeskunde, Radboudumc Nijmegen, huispost 117, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 33 15, e-mailadres: willemijn.vanerp@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: langdurige bewustzijnsstoornissen, minimaal bewuste toestand, niet-responsief waak-syndroom, vegetatieve toestand.

Keywords: disorders of consciousness, minimally conscious state, unresponsive wakefulness syndrome, vegetative state.

Ontvangen 20 augustus 2015, geaccepteerd 5 februari 2016.

Tabel 1. Diagnostische criteria vegetatieve toestand/niet-responsief waaksyndroom (VT/NWS) en minimaal bewuste toestand (MCS).

	VT/NWS	MCS
Diagnostische criteria	<p>Ogen afwisselend open en gesloten, gedragsmatig slaap-waakritme</p> <p>Geen enkel teken van bewustzijn, i.e. alleen reflexmatige reacties op externe prikkels</p> <p>Autonome functies minstens deels gehandhaafd</p> <p>Incontinentie voor urine en ontlasting</p>	<p>Ogen afwisselend open en gesloten, gedragsmatig slaap-waakritme</p> <p>Minstens één van de volgende tekenen van bewustzijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Het uitvoeren van een simpele opdracht - Ja/nee-antwoorden, hetzij verbaal of middels gebaren, ongeacht accuratesse - Begrijpelijke verbalisatie - Doelgericht, niet-reflexmatig gedrag: bewegingen of affectief gedrag in directe relatie tot relevante omgevingsstimuli. Bijvoorbeeld huilen of lachen in relatie tot de context, vocalisaties of gebaren die optreden in directe reactie op de taalkundige inhoud van een vraag, reiken naar voorwerpen, het vasthouden van een voorwerp op een manier die bij de omvang en vorm ervan past, het met de ogen volgen van een bewegend voorwerp of een persoon
Niet compatibel met diagnose	Tekenen van bewustzijn	<p>Functionele communicatie, i.e. accurate ja/nee-antwoorden op 6 uit 6 basale situationele oriëntatievragen bij 2 opeenvolgende evaluaties</p> <p>Functioneel gebruik van objecten, i.e. juist gebruik van minstens 2 verschillende voorwerpen, zoals een kam of een tandenborstel, bij 2 opeenvolgende evaluaties</p>
Diagnostiek	<p>Ten minste 4x afname van de CRS-r, waarbij nooit andere dan reflexmatige reacties</p> <p>Evaluatie van ander gedrag (geobserveerd door naasten en/of behandelteam) met het CRS-r-formulier voor evaluatie van reproduceerbaar gedrag</p>	Ten minste 4x afname van de CRS-r, bij minstens 1 ervan minstens 1 teken van bewustzijn

gewaarwording, is geassocieerd met activiteit in precuneus, parahippocampale gyrus, anterieure cortex cinguli en mesiofrontale cortex. Besef van de omgeving, oftewel de extrinsieke gewaarwording, hangt samen met activiteit in de laterale frontopariëtale cortices.⁷ Vigilantie ('arousal') wordt vaak verward met bewustzijn, maar is feitelijk een afzonderlijke neurologische functie die berust op activiteit van de pons, hypothalamus en thalamus.⁸ Bij een bewustzijnsstoornis is doorgaans

niet zozeer sprake van een laesie in de beschreven gebieden, als wel van een verstoorde connectiviteit.⁹

De meest gebruikte operationele definitie van coma is een score op de Glasgow Coma Scale (GCS) van ≤ 8 , waarbij de patiënt de ogen gesloten heeft, niet spreekt en geen opdrachten uitvoert.¹⁰ Nadat het coma is geëindigd, dat wil zeggen als de ogen geopend zijn, worden 2 klinische entiteiten onderscheiden indien de bewust-

zijnsstoornis persisteert. De vegetatieve toestand, tegenwoordig ook niet-responsief waaksyndroom genoemd (VT/NWS), kenmerkt zich door spontaan openen van de ogen in afwezigheid van tekenen van bewustzijn.^{11,12} De minimaal bewuste toestand (minimally conscious state; MCS) heeft betrekking op patiënten die spontaan de ogen openen en minstens één teken van bewustzijn laten zien, maar niet in staat zijn tot functionele communicatie of functioneel gebruik van objecten.¹³

Diagnostiek

Het onderscheid tussen VT/NWS en MCS is klinisch zeer relevant: minimaal bewuste patiënten hebben waarschijnlijk een betere herstelkans en verwerken auditieve, nociceptieve en emotionele stimuli op een bijna normale manier.^{14,15}

Bij het bepalen van het bewustzijnsniveau van een niet-coöperatieve patiënt is het belangrijk te beseffen dat afwezigheid van bewijs niet hetzelfde is als bewijs van afwezigheid. Wat een patiënt ervaart is alleen af te leiden uit zijn of haar reacties, die beïnvloed kunnen worden door visuele en auditieve beperkingen, dysfasie, paresen en bewegingsstoornissen.^{3,16} Voordat een langdurige bewustzijnsstoornis kan worden vastgesteld, of bevestigd bij follow-up, dienen factoren zoals hypothermie, intoxicaties (bijvoorbeeld met sedativa), cerebrale hypoperfusie, biochemische afwijkingen, neuromusculaire blokkade/neuropathie, epileptische activiteit en hydrocephalus te worden uitgesloten.¹⁷⁻²³

De basis voor het bepalen van het bewustzijnsniveau bij langdurige bewustzijnsstoornissen is gestructureerde systematische gedragsobservatie.²⁴ De GCS is ontwikkeld voor de acute fase en kan tot onderschatting van het bewustzijnsniveau leiden als de comateuze fase geëindigd is.^{10,25} De Coma Recuperatie Schaal - herziene versie (Coma Recovery Scale; CRS-r) geldt momenteel als de best gevalideerde en meest gebruikte scoringschaal, in het bijzonder om VT/NWS en MCS van elkaar te onderscheiden.^{4,24,26,27} De Nederlandse versie is te vinden op de website <http://www.coma.ulg.ac.be/nl/zorgverlener.html>. Bij het afnemen van de CRS-r worden op gestructureerde wijze in optimale omstandigheden (zittende patiënt, overdag, minstens een uur na de laatste sondevoeding) verschillende stimuli aangeboden, waarop men vervolgens de beste reactie scoort. Ook van reacties op persoonlijke prikkels (bijvoorbeeld de stem van een familielid) dienen de reproduceerbaarheid en aard te worden geëvalueerd.

In *Tabel 1* staan de diagnostische criteria voor het vaststellen en onderscheiden van VT/NWS en MCS.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek – beeldvormend hetzij functioneel – heeft buiten onderzoeksverband momenteel nog geen plaats in het vaststellen van het bewustzijnsniveau of de prognose. In onderzoekssetting zijn er echter wel aanwijzingen dat aanvullend onderzoek diagnostische en prognostische waarde kan hebben. Zo kan ‘diffusion tensor imaging’ (DTI), waarbij de integriteit van de witte en grijze stof in beeld gebracht wordt, helpen in het onderscheid tussen VT/NWS en MCS en bij het vaststellen van de prognose. Bij VT/NWS-patiënten hebben de subcorticale witte stof en de thalami significant vaker een ander aspect op DTI dan bij MCS-patiënten, mogelijk duidend op meer axonale schade en demyelinisatie van die regio’s.²⁸⁻³⁰ Mogelijk is intacte connectiviteit in het ‘default mode network’ bij ‘resting-state’ functionele MRI (fMRI) een voorspeller voor een betere uitkomst.³¹ Bij actieve fMRI-paradigmata, waarbij hersenactiviteit in vooraf geselecteerde hersenregio’s wordt geregistreerd terwijl patiënten de opdracht krijgen zich visuospatiële of motorische activiteiten voor te stellen, blijken sommige patiënten die gedragsmatig in VT/NWS lijken te verkeren, in staat tot functionele communicatie.³² Deze toestand wordt wel ‘complete motor locked-in syndrome’ of ‘functional locked-in syndrome’ genoemd.^{33,34} ‘Resting-state’ fluorodeoxyglucose positronemissietomografie (FDG-PET) toont een verminderd globaal metabolisme bij VT/NWS, met name in de frontopariëtale gebieden, waarbij aangenomen wordt dat het glucosemetabolisme correleert met de frequentie van synaptische informatieoverdracht. De mate van frontopariëtale metabolisme op FDG-PET is sensitiever voor het onderscheid tussen VT/NWS en MCS dan actieve fMRI-paradigmata.³⁵⁻³⁸ Analyse en interpretatie van de nieuwe beeldvormende en functionele onderzoeken is echter bewerkelijk, zeker in deze patiëntengroep.³⁹ Ook klinisch-neurofysiologisch onderzoek wordt in Nederland in deze context nog niet in de klinische praktijk toegepast, hoewel bepaalde kenmerken op een elektro-encefalogram (EEG) voorspellend zouden zijn voor herstel van bewustzijn en onderscheidende waarde zouden hebben voor de differentiatie tussen coma, VT/NWS en MCS, bijvoorbeeld op basis van afwezigheid van occipitale alfa-ritmes bij de VT/NWS-patiënten met een slechte uitkomst of minder voorspelbare en complexere EEG-patronen (dat wil zeggen de entropie oftewel mate van variatie) bij MCS-patiënten binnen een maand na hersenbeschadiging.^{40,41} Intacte thalamocorticale interactie, vastgesteld met de combinatie van EEG en transcraniële magneetstimulatie, zou correleren met het bewustzijnsniveau.⁴²

Prognose

Herstel van bewustzijn

Jarenlang werd internationaal aangenomen dat de kans op herstel van bewustzijn verwaarloosbaar klein is als een patiënt 12 maanden na het trauma, of 3-6 maanden na niet-traumatisch hersenletsel (bijvoorbeeld circulatiestilstand, cerebrovasculair accident), nog in VT/NWS verkeert.^{43,44} De Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) en de Gezondheidsraad hanteren dezelfde termijnen.^{45,46} De studies waarop deze zijn gebaseerd dateren echter van vóór 1994, terwijl MCS pas in 2002 als aparte entiteit werd gedefinieerd. Recente publicaties suggereren dat VT/NWS-patiënten soms over een langere periode het bewustzijn kunnen hervinden.⁴⁷⁻⁵⁰

De American Academy of Neurology heeft daarom in 2013 opgeroepen tot het herzien van de prognostische grenzen. De prognose van MCS is onbekend, maar de literatuur wijst op een langgerekt herstelpatroon waarbij enkele patiënten nog jaren na het ontstaan van het hersenletsel weer functioneel kunnen gaan communiceren, hoewel de functionele uitkomst ook dan slecht blijft.⁵¹⁻⁵⁴ Tot op heden is etiologie de enige prognostische indicator: niet-traumatische oorzaken zijn geassocieerd met een kleinere kans op herstel.⁴³

Levensverwachting

De levensverwachting van VT/NWS-patiënten is 3-5 jaar met een grote variatie: de langste gedocumenteerde overleving is 47 jaar.^{2,55} Veelvoorkomende doodsoorzaken zijn pneumonieën, aandoeningen die gerelateerd zijn aan het causale incident (bijvoorbeeld recidief herseninfarct, epilepsie), overlijden na een niet-behandelbeslissing bij een levensbedreigende complicatie en staken van de levensverlengende behandeling inclusief sondevoeding.^{56,57}

Behandeling

De behandeling van patiënten met een langdurige bewustzijnsstoornis vraagt om nauwe samenwerking tussen de verschillende medische specialismen en paramedische disciplines. Pijlers zijn optimalisatie van de somatische toestand, optimalisatie van het bewustzijnsniveau en adequate begeleiding van de naasten.^{58,59} De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor het stellen van expliciete behandeldoelen en bijbehorende behandelscenario's en -beperkingen.

Optimalisatie van de somatische toestand

Met name in de eerste maanden na het ontstaan van de bewustzijnsstoornis kunnen zich allerlei complicaties

voordoen zoals epileptische insulten, hydrocephalus, paroxysmale sympathische hyperactiviteit ('vegetatieve stormen') en pneumonieën.²² Veel patiënten hebben een tracheacanule nodig. Langetermijncomplicaties omvatten onder andere 'spontane' fracturen door ernstige osteoporose en keratitis filamentosa.^{57,60-62} Aangezien patiënten in VT/NWS en MCS beperkt in staat zijn pijn aan te geven, wordt geadviseerd om gedrag dat op nociceptie kan wijzen te scoren en laagdrempelig te behandelen met analgetica.⁶³ Intensieve verpleegkundige zorg met specifieke aandacht voor decubituspreventie is onmisbaar: als de patiënt op een niet-neurologische afdeling is opgenomen, wordt consultatie van een neurologisch verpleegkundige geadviseerd.

Optimalisatie van het bewustzijnsniveau

Voor behandelingen die gericht zijn op optimalisatie van het bewustzijnsniveau bestaat beperkt bewijs. Toepassing van zintuiglijke en cognitieve stimulering, vroege intensieve neurorevalidatie (VIN), is onderzocht in 3 klinische studies (1 gecontroleerde klinische studie en 2 case-controlonderzoeken) waarbij de methodiek en uitkomstmaten sterk verschilden.⁶⁴ VIN bestaat uit een actieve stimulatie en opbouw van sensorische, motorische en communicatieve functies, behandeling van medische complicaties en intensieve educatie en begeleiding van naasten.⁶⁵ Momenteel wordt de VIN-behandeling op basis van wetenschappelijk onderzoek in Nederland alleen vergoed voor patiënten die jonger zijn dan 25 jaar: zij kunnen terecht in revalidatiecentrum Libra Revalidatie & Audiologie, locatie Leijpark (Tilburg). De verpleeghuizen Nieuw Berkendael (Den Haag) en Zonnehuisgroep Noord (Zuidhorn) bieden een soortgelijk programma aan voor volwassenen, maar met beperkte opnamecapaciteit en zonder structurele financiering. De verzekerbaarheid van VIN voor volwassenen is recent beoordeeld door het Zorginstituut Nederland.⁸⁴

Voor medicamenteuze behandeling bestaat beperkt bewijs. Zolpidem, een imidazolpyridineverbinding die aan een subklasse benzodiazepinereceptoren bindt, heeft bij sommige patiënten met ernstig niet-aangeboren hersenletsel een paradoxaal effect. Zowel bij afasie en akinetisch mutisme als bij langdurige bewustzijnsstoornissen is een tijdelijke terugkeer van spraak gedocumenteerd.^{66,67} Het bewijsniveau van deze waarnemingen overstijgt dat van casusbeschrijvingen slechts bij 2 patiënten; in een placebogecontroleerde studie met 15 bewustzijnsgestoorde patiënten verbeterde 1 patiënt van VT/NWS naar MCS, en in een recentere open-labelstudie onder 60 patiënten in dezelfde categorie was er geen enkel reproduceerbaar ef-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het onderscheid tussen vegetatieve toestand/niet-responsief waaksyndroom (VT/NWS) en minimaal bewuste toestand (minimally conscious state; MCS) is klinisch relevant en wordt gemaakt door middel van de Coma Recuperatie Schaal - Herziene Versie, na uitsluiting van beïnvloedende factoren.
2. Epidemiologische gegevens zijn schaars, evenals harde prognostische indicatoren.
3. Actieve begeleiding van de familie, inclusief voorlichting over behandeldoelen, -beperkingen en -scenario's, is vanaf de acute fase geïndiceerd.
4. Beeldvormende en functionele diagnostiek ter ondersteuning van de bewustzijnsdiagnose vindt momenteel alleen in onderzoekssetting plaats.
5. Ondanks het beperkte bewijs is optimalisatie van het bewustzijnsniveau door een proefbehandeling met zolpidem te overwegen en is doorverwijzing voor vroege intensieve neurorevalidatie (VIN) aangewezen.
6. Samenwerking tussen specialismen in de acute, postacute en chronische fase is bij langdurige bewustzijnsstoornissen een vereiste, bij voorkeur gekoppeld aan wetenschappelijk onderzoek.

fect.^{68,69} Aangezien een proefbehandeling van eenmaal 10 mg zolpidem volstaat en er vrijwel geen kans is op schadelijke bijwerkingen, is een gift van het middel te overwegen, uitgaande van goede voorlichting aan de naasten. Amantadine, een N-methyl-D-aspartaat- en dopaminagonist, versnelt mogelijk het herstel van traumapatiënten met langdurige bewustzijnsstoornissen in de postacute revalidatiefase. Het wetenschappelijk bewijs is echter beperkt tot een enkele studie in een revalidatiecentrum waarin patiënten binnen 4 maanden na het causale letsel gedurende 4 weken behandeld werden met amantadine of placebo. De amantadinegroep toonde sneller herstel. Dit verschil verdween 2 weken na het staken van amantadine.⁷⁰ De bijwerkingen van het middel kunnen ernstig zijn (onder andere insulpen). Verschillende andere farmaca, waaronder levodopa en baclofen, zijn op kleine schaal onderzocht, maar hadden geen consistente resultaten. Een proof-of-principle publicatie in *Nature* toont aan dat diepe hersenstimulatie bij MCS doelgericht gedrag kan faciliteren.^{71,72} Tot op heden heeft deze studie geen vervolg gehad.⁷² Stameltherapie en hyperbare zuurstoftherapie worden in de private sector in het buitenland voor veel geld aangeboden, maar zijn niet 'evidence-based'.

Behandelbeperkingen

Kunstmatige toediening van voeding en vocht (KVV) geldt in Nederland als een medische behandeling, die alleen mag worden gecontinueerd met toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger, op voorwaarde dat het belang van de patiënt wordt gediend en dat de behandeling in overeenstemming is met de profes-

sionele standaard. De Gezondheidsraad stelde in de jaren 90 van de vorige eeuw dat levensverlengende behandelingen zoals KVV bij VT/NWS gestaakt mogen worden, waarna de KNMG expliciteerde dat deze zelfs niet meer gelegitimeerd zijn als er geen kans meer is op herstel van bewustzijn.^{45,46} Het starten, continueren en staken van een medische behandeling is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts (niet van de naasten van de patiënt) en dat geldt dus ook voor het staken van KVV bij een uitzichtloze VT/NWS. In weerwil van de algemene beeldvorming verloopt het stervensproces na een dergelijk besluit overigens op een vredige manier, mits goede palliatieve zorg wordt verleend.^{57,73,74}

Begeleiding van de naasten

Intensieve voorlichting en counseling van de naasten is van groot belang: langdurige bewustzijnsstoornissen gaan gepaard met pathologische en uitgestelde rouw, spanning en depressie bij de familie van de patiënt.⁷⁵⁻⁷⁷ Omdat naasten de kans op functioneel herstel vaak overschatten, raden wij aan al in de acute fase expliciete beste- en slechtste-uitkomstscenario's te benoemen.⁷⁸⁻⁸¹ Het doel van elke therapeutische interventie dient te worden uitgelegd en vergezeld te worden van een duidelijke tijdslijm, in het bijzonder bij plaatsing van een tracheostoma of een voedingssonde door middel van gastrostomie en bij overplaatsing naar een andere afdeling of zorginstelling.⁸² De afwezigheid van prognostische zekerheid maakt het belang van een zorgvuldige overdracht groter.⁸³ Een warme overdracht, in de vorm van een ontslaggesprek in het ziekenhuis waarbij zowel de huidige als de aankomend hoofdbehandelaar

aanwezig zijn, bevordert de continuïteit van zorg en kan misverstanden rondom behandeldoelen en behandelbeperkingen voorkomen. Over het algemeen zullen patiënten met langdurige bewustzijnsstoornissen na de acute fase uit het zicht van de neuroloog verdwijnen. De specialist ouderengeneeskunde wordt vervolgens meestal hoofdbehandelaar.² Het is van belang om bij ontslag het bewustzijnsniveau en de CRS-r-score te benoemen, zodat bij herevaluaties eventuele verbeteringen of verslechtingen kunnen worden opgemerkt. Bij achteruitgang of stagnatie van een verbeterende trend kan herbeoordeling door de neuroloog geïndiceerd zijn, om bijkomende ziektebeelden zoals hydrocephalus of epilepsie uit te sluiten.

Bovenstaande onderstreept het belang van nauwe samenwerking tussen de betrokken specialisten in zowel de acute, postacute als de chronische fase.

Conclusie

Langdurige bewustzijnsstoornissen vormen een ernstige uitkomst van niet-aangeboren hersenletsel. De diagnostiek is voornamelijk gestoeld op herhaalde klinische observatie met de CRS-r als belangrijkste instrument. Epidemiologische gegevens zijn schaars, waardoor het moeilijk is een prognose te geven. In de communicatie met de naasten van de patiënt is het van belang expliciet de beste- en slechtste-uitkomstscenario's te bespreken. Voor bestaande therapieën bestaat weinig wetenschappelijk bewijs en gespecialiseerde revalidatie is in Nederland beperkt beschikbaar. Bij overplaatsing en bij het bepalen en overdragen van behandeldoelen en behandelbeperkingen is nauwe samenwerking tussen de betrokken specialisten vereist.

Aanbod: Intercollegiale ondersteuning

In het Radboudumc is sinds 2000 ervaring opgebouwd met langdurige bewustzijnsstoornissen, met name binnen het specialisme ouderengeneeskunde (voorheen verpleeghuisgeneeskunde). Recentelijk is in het Radboudumc een multidisciplinaire richtlijn Langdurige bewustzijnsstoornissen geïmplementeerd waarin de samenwerking tussen de verschillende betrokken specialisten een belangrijke pijler vormt.

Voor intercollegiaal overleg over diagnostiek, behandeling en verwijzing kunt u contact opnemen met de auteurs.

Oproep: patiënten in VT/NWS

De komende jaren loopt een landelijk dynamisch cohortonderzoek naar VT/NWS, waarin in principe alle patiënten met deze diagnose kunnen worden ge-

includeerd. Indien een patiënt op dag 7 na het causale letsel in VT/NWS verkeert of een twijfelachtig bewustzijnsniveau heeft, kunt u contact opnemen met de arts-onderzoeker: willemijn.vanerp@radboudumc.nl.

Meer informatie vindt u op www.ukonnetwerk.nl/vegetatieve-toestand

Referenties

1. Van Erp WS, Lavrijsen JC, van de Laar FA, et al. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies. *Eur J Neurol* 2014;21:1361-8.
2. Van Erp WS, Lavrijsen JC, Vos PE, et al. The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:85e9-e14.
3. Andrews K, Murphy L, Munday R, et al. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996;313:13-6.
4. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;9:35.
5. Zorgstandaard Traumatisch Hersenletsel. In opdracht van De Hersenstichting, 2014.
6. James W. The principles of psychology. New York: H. Holt and Company. 1890.
7. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, et al. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci* 2011;23:570-8.
8. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. Philadelphia, PA: FA Davis; 1966.
9. Bruno MA, Gosseries O, Ledoux D, et al. Assessment of consciousness with electrophysiological and neurological imaging techniques. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:146-51.
10. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
11. Lavrijsen J, Laureys S. Niemand leeft als een plant. *Medisch Contact*. 2010; Online only, Epub 16 november 2010.
12. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-7.
13. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53.
14. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:283-9.
15. Laureys S, Perrin F, Faymonville ME, et al. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 2004;63:916-8.
16. Demertzi A, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, et al. Is there anybody in there? Detecting awareness in disorders of consciousness. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1719-30.
17. Gezondheidsraad: commissie Hersendoodcriteria. Hersendoodcriteria. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996.
18. Bagnato S, Boccagni C, Sant'angelo A, et al. Neuromuscular involvement in vegetative and minimally conscious states following acute brain injury. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:315-21.
19. Bagnato S, Boccagni C, Galardi G. Structural epilepsy occurrence in vegeta-

- tive and minimally conscious states. *Epilepsy Res* 2013;103:106-9.
20. Strens L, Mazibrada G, Duncan J, et al. Misdiagnosing the vegetative state after severe brain injury: the influence of medication. *Brain Inj* 2004;18:213-8.
 21. Pickard JD, Coleman MR, Czosnyka M. Hydrocephalus, ventriculomegaly and the vegetative state: a review. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:224-36.
 22. Whyte J, Nordenbo AM, Kalmar K, et al. Medical complications during in-patient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1877-83.
 23. Ganesh S, Guemon A, Chalcraft L, et al. Medical comorbidities in disorders of consciousness patients and their association with functional outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1899-907.
 24. Seel RT, Sherer M, Whyte J, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795-813.
 25. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med* 2006;34:31-41.
 26. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:2020-9.
 27. Schnakers C, Majerus S, Giacino J, et al. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2008;22:786-92.
 28. Fernandez-Espejo D, Bekinschtein T, Monti MM, et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 2011;54:103-12.
 29. Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:370-6.
 30. Perlberg V, Puybasset L, Tollard E, et al. Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Hum Brain Map* 2009;30:3924-33.
 31. Norton L, Hutchison RM, Young GB, et al. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. *Neurology* 2012;78:175-81.
 32. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010;362:579-89.
 33. de Jong BM. "Complete motor locked-in" and consequences for the concept of minimally conscious state. *Journal Head Trauma Rehabil* 2013;28:141-3.
 34. Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011;258:1373-84.
 35. Tommasino C, Grana C, Lucignani G, et al. Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:109-16.
 36. Beuthien-Baumann B, Handrick W, Schmidt T, et al. Persistent vegetative state: evaluation of brain metabolism and brain perfusion with PET and SPECT. *Nucl Med Commun* 2003;24:643-9.
 37. Rudolf J, Ghaemi M, Haupt W, et al. Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state. *J Neurosurg Anaesthesiol* 1999;11:17-24.
 38. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* 2014;384:514-22.
 39. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537-46.
 40. Babiloni C, Sara M, Vecchio F, et al. Cortical sources of resting-state alpha rhythms are abnormal in persistent vegetative state patients. *Clin Neurophysiol* 2009;120:719-29.
 41. Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Funct Neurol* 2011;26:25-30.
 42. Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain* 2012;135:1308-20.
 43. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994;330:1499-508.
 44. Whyte J, Katz D, Long D, et al. Predictors of outcome in prolonged post-traumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:453-62.
 45. Gezondheidsraad: commissie vegetatieve toestand. *Patienten in een vegetatieve toestand*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
 46. KNMG (Royal Dutch Medical Association) Commissie Aanvaardbaarheid Levensbeëindigend handelen. *Medisch handelen rond het levenseinde bij wilsonbekwame patiënten (Medical end-of-life practice for incompetent patients: patients in a vegetative state)* [in Dutch]. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1997.
 47. Howell K, Grill E, Klein AM, et al. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. *Resuscitation* 2013;84:1409-15.
 48. Straneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010;75:239-45.
 49. Sara M, Sacco S, Cipolla F, et al. An unexpected recovery from permanent vegetative state. *Brain Inj* 2007;21:101-3.
 50. Faran S, Vatine JJ, Lazary A, et al. Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:998-1000.
 51. Giacino JT, Kalmar K. The vegetative state and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil* 1997;12:36-51.
 52. Giacino JT, Kalmar K. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:166-74.
 53. Noe E, Olaya J, Navarro MD, et al. Behavioral recovery in disorders of consciousness: a prospective study with the Spanish version of the Coma Recovery Scale-Revised. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:428-33.
 54. Luaute J, Maucort-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246-52.
 55. Wijdicks EF, Cranford RE. Clinical diagnosis of prolonged states of impaired consciousness in adults. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1037-46.
 56. Lavrijsen JC, van den Bosch JS, Koopmans RT, et al. Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1420-4.
 57. Lavrijsen J, Van den Bosch H, Koopmans R, et al. Events and decision-making in the long-term care of Dutch nursing home patients in a vegetative state. *Brain Inj* 2005;19:67-75.

58. Seel RT, Douglas J, Dennison AC, et al. Specialized early treatment for persons with disorders of consciousness: program components and outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1908-23.
59. Giacino JT, Katz DI, Whyte J. Neurorehabilitation in disorders of consciousness. *Semin Neurol* 2013;33:142-56.
60. Lavrijsen J, van den Bosch H, Vegter J. Bone fractures in the long-term care of a patient in a vegetative state: a risk to conflicts. *Brain Inj* 2007;21:993-6.
61. Oppl B, Michitsch G, Misof B, et al. Low bone mineral density and fragility fractures in permanent vegetative state patients. *J Bone Miner Res* 2014;29:1096-100.
62. Lavrijsen J, van Rens G, Van den Bosch H. Filamentary keratopathy as a chronic problem in the long-term care of patients in a vegetative state. *Cornea* 2005;24:620-2.
63. Schnakers C, Chatelle C, Demertzi A, et al. What about pain in disorders of consciousness? *AAPS J* 2012;14:437-44.
64. Lombardi F, Taricco M, De Tanti A, et al. Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD001427.
65. Eilander HJ. Children and young adults in a vegetative of Minimally Conscious State after brain injury: diagnosis, rehabilitation and outcome. Thesis. 2008.
66. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007;62:102-5.
67. Clauss RP, Guldenpfennig WM, Nel HW, et al. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. A case report. *S Afr Med J* 2000;90:68-72.
68. Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:410-8.
69. Thonnard M, Gosseries O, Demertzi A, et al. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study. *Funct Neurol* 2013;28:259-64.
70. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819-26.
71. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600-3.
72. Arnts H, Peeters MT, Lavrijsen JC, et al. Diepe hersenstimulatie bij patiënten met een minimale bewustzijnsstoestand: huidige stand van zaken. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2015;3:129-37.
73. Lavrijsen JCM, van den Bosch JSG. Medisch handelen bij patiënten in een chronisch coma; een bijdrage uit de verpleeghuisgeneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1529-32.
74. Chamberlain P. Death after withdrawal of nutrition and hydration. *Lancet* 2005;365:1446-7.
75. Leonardi M, Giovannetti AM, Pagani M, et al. Burden and needs of 487 caregivers of patients in vegetative state and in minimally conscious state: results from a national study. *Brain Inj* 2012;26:1201-10.
76. Chiambretto P, Moroni L, Guarnerio C, et al. Prolonged grief and depression in caregivers of patients in vegetative state. *Brain Inj* 2010;24:581-8.
77. Moretta P, Estraneo A, De Lucia L, et al. A study of the psychological distress in family caregivers of patients with prolonged disorders of consciousness during in-hospital rehabilitation. *Clin Rehabil* 2014;28:717-25.
78. Suhl J, Simons P, Reedy T, et al. Myth of substituted judgement. *Arch Int Med* 1994;154:90-6.
79. Geurts M, Macleod MR, van Thiel GJ, et al. End-of-life decisions in patients with severe acute brain injury. *Lancet Neurol* 2014;13:515-24.
80. Holland S, Kitzinger C, Kitzinger J. Death, treatment decisions and the permanent vegetative state: evidence from families and experts. *Med Health Care Philos* 2014;17:413-23.
81. Zier LS, Sottile PD, Hong SY, et al. Surrogate decision makers' interpretation of prognostic information: a mixed-methods study. *Ann Intern Med* 2012;156:360-6.
82. Quill TE, Holloway R. Time-limited trials near the end of life. *JAMA* 2011;306:1483-4.
83. Ridley S, Fisher M. Uncertainty in end-of-life care. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:642-7.
84. Zorginstituut Nederland. Standpunt Vroege Intensieve Neurorevalidatie bij volwassenen met niet-responsief waaksyndroom of laagbewuste toestand. 29 maart 2016. Te raadplegen op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zini-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2016/1603-standpunt-vroege-intensieve-neurorevalidatie-voor-volwassenen/Standpunt+vroege+intensieve+neurorevalidatie+voor+volwassenen.pdf> (bekeken op 1 september 2016).