

Eenvoudige test maakt uit of patiënt bewust is

Hoe bepaal je of een patiënt nog bewust is? Een prangende vraag voor artsen die te maken krijgen met wilsonbekwame patiënten bij een reanimatie, in coma of vegetatieve toestand. Een Frans team ontwikkelde een test die auditieve perceptie combineert met registratie van de hersenactiviteit.

Het team van **Lionel Naccache** (Inserm en Université Pierre et Marie Curie, Parijs) werkte, in samenwerking met de groep Stanislas Dehaene (Inserm, Neurospin), een test uit gebaseerd op de cerebrale respons op een welbepaalde auditieve stimulans⁽¹⁾.

Bedoeling is om uit te maken of wilsonbekwame patiënten nog bewust zijn, zonder uit te gaan van de vaak beperkte klinische tekens.

De hersenactiviteit wordt gemeten aan de hand van een elektrodenhelm. Na emissie van een bepaalde klank, volgend op een reeks identieke klanken, wordt een specifieke elektrische hersenactiviteit opgetekend: AAAAB bijvoorbeeld na een reeks AAAAA. Dat noemen we een 'inbreuk op de lokale temporele regulariteit'. Sinds de jaren 1970 weten we dat de hersenen in zo'n situatie specifieke elektrische signalen uitzenden. Sommige daarvan zijn onbewust (Mismatch Negativity of MMN), andere stemmen overeen met de bewustwording van een nieuw element (laattijdig geëvoceerde potentialen of laattijdige P300 respons). De P300 golf is de positieve component die zo'n 300 milliseconde na de afwijkende stimulatie optreedt.

"Een comapatiënt met een MMN-respons heeft dus 80% kans op ontwaken in de volgende dagen

of weken. Maar dit soort test maakt geen precies onderscheid tussen wat bewust of onbewust op gang komt", leggen de auteurs uit.

AAAA... B

Hoe kan je dan het verschil maken tussen een onbewuste patiënt en een patiënt die wel bewust is maar niet in staat om te bewegen of te spreken? Daarvoor ontwikkelden de onderzoekers een tweede, meer complexe test gebaseerd op het principe van de lokale irregulariteit, gecombineerd met een globale irregulariteit. "Het gaat om een serie klanken waarbij de patiënt de auditieve informatie moet opslaan gedurende tientallen opeenvolgende tests om de regel te begrijpen. Hij moet met andere woorden bewust zijn. In de opeenvolging AAAAB, AAAAB, AAAAB, AAAAA bijvoorbeeld is de regel dat 'AAAAB' de norm is en 'AAAAA' de inbreuk op de regel. Opdat de patiënt kan uitmaken dat 'AAAAA' overeenstemt met een inbreuk op de regel, moet hij wel bewust zijn."

De Franse researchers isoleerden nadien de elektrische signatuur van deze hersenrespons op de globale irregulariteit. Ze gingen ook na of de aanwezigheid van deze respons bij gezonde personen een specifieke merker was voor bewustzijn. Functionele MR



Dr. Steven Laureys: "We gaan er soms van uit dat patiënten niet bewust zijn, terwijl dat niet klopt. Met alle ethische gevolgen van dien. We kunnen ons zulke vergissingen niet veroorloven."

bevestigde dat de cerebrale respons tijdens deze tweede test specifiek de frontale en pariëtale hersenkwabben activeerde, en die zijn geassocieerd met bewustzijn.

Laatste stap: de validatie van de test bij acht patiënten, van wie vier in een vegetatieve toestand en vier in een situatie van 'minimaal bewustzijn'. Resultaat: geen van de vegetatieve patiënten vertoonde een globaal effect, in overeenstemming met hun klinische evaluatie. "Drie van de vier patiënten met minimaal bewustzijn vertoonden wel een globaal effect, wat ook hier de klinische diagnose bevestigt", schrijven de onderzoekers.

Objectieve metingen

"Het team van Lionel Naccache testte de hypothese die anderen en wijzelf naar voren schuiven

over de werking van de hersenen, namelijk dat er een globale activiteit in een groot deel van de grijze cellen, het associatieve frontopariëtale netwerk, moet zijn om van bewustzijn te kunnen spreken", preciseert Dr. **Steven Laureys** van het Luikse onderzoekscentrum Cyclotron. "Ze pasten een oud paradigma, de oddball, aan om de P300 golf te bestuderen. Nieuw in hun aanpak is dat ze een tweede niveau toevoegden naast de hersenrespons op deze inbreuk op de regel. Het is een goede zaak dat objectieve metingen de klinische diagnose bevestigen."

De Coma Science Group van Cyclotron publiceerde in november⁽²⁾ een alternatief voor het onderzoek van Lionel Naccache. Het gaat eveneens om een bewustzijnstest met geëvoceerde potentialen. "De test kan gebeuren aan het bed van de patiënt en is niet te duur vergeleken met fRM", zegt Laureys. "Onze test somt een reeks voornamen op en we registreren het EEG. Als je de patiënt vraagt om te tellen hoe vaak hij de naam 'Isabelle' hoort, krijg je een P300 telkens als we die naam uitspreken. Dat bewijst dat de patiënt de opdracht heeft begrepen en bewust is."

Is deze Franse test bruikbaar in de dagelijkse praktijk? "Het zou interessant zijn om deze resultaten te verifiëren bij een grotere

groep patiënten. De techniek heeft zeker zijn plaats in de kliniek want hij is heel eenvoudig. Je zet de patiënt gewoon een koptelefoon op en je registreert het EEG."

"Eén keer op de drie slaan we de bal mis bij de klinische diagnose van vegetatieve toestand", zegt Steven Laureys, die uitlegt dat de diagnose bij patiënten die een coma overleven problemen stelt. "Een aantal van hen evolueert naar een vegetatieve toestand, ze zijn wakker, maar niet bewust. We gaan ervan uit dat patiënten niet bewust zijn, terwijl dat niet klopt, met alle ethische gevolgen van dien voor de behandeling en eventuele beslissingen omtrent het levenseinde. We kunnen ons zulke vergissingen dan ook niet veroorloven. Alle extra tests naast het klinisch onderzoek – dat wel de basis blijft in de geneeskunde, maar waarvan de limieten gekend zijn voor de evolutie van het bewustzijn – zijn dus welkom. Wij gaan de test alvast gebruiken bij de evaluatie van onze post-comapatiënten."

Of dit onderzoek ook de communicatie met deze patiënten kan verbeteren, betwijfelt Laureys. Het blijft hier immers bij een diagnostisch onderzoek.

Martine Versonne

1. PNAS 21 januari 2009
2. Neurology 2008;71:1614-20

Elongator regelt vorming van neuronen in hersencortex

Onderzoek door een Luiks-Amerikaans team verduidelijkt de mechanismen die leiden tot de hermodellering van het cytoskelet, de migratie van piramidale neuronen en hun differentiatie tot neuronen van de hersencortex.

In eerder onderzoek op muizen toonden Laurent Nguyen en Alain Chariot (GIGA, universiteit Luik) aan dat de eiwitten van het Elongator-complex tot uitdrukking kwamen in de cortexneuronen in ontwikkeling en een cruciale rol speelden in de vorming ervan.

In hun nieuwe studie, gepubliceerd in *Cell*¹, verklaart een team onderzoekers van GIGA (biotechnologisch onderzoek en ontwikkeling) van de Luikse universiteit en van het National Institute of Health de Bethesda (VS) de moleculaire mechanismen die leiden tot de vorming

van de neuronen in de hersencortex.

De wetenschappers brachten een groep eiwitten aan het licht, het Elongator-complex, en beschrijven hoe dat een essentiële rol speelt in de migratie en de differentiatie van de neuronen in de hersencortex.

Bij muizen waarin de Elongator-functie werd onderdrukt, stelden ze een daling vast van het ELP1-eiwit, één van de zes eiwitten van Elongator die vereist zijn voor de assemblage in een functioneel complex. Dat leidt tot een vertraging in de migratie van de neuronale voorlopercellen naar

de cortexplaque. De groei en de vertakking van de neuronen zijn ook permanent gewijzigd. Een ander onderdeel van Elongator, het ELP3-enzyme, is in staat om tubuline alfa te acetyleren. Dat structurele eiwit regelt de hele dynamiek van de microtubulen, aan de basis van het cytoskelet.

"We hebben Elongator omschreven als als een moleculaire factor die vereist is voor de migratie en de vertakking van de piramidale neuronen in de cortex, aan de hand van acetylering van tubuline alfa", besluit Nguyen.

M.V.

1. Cell 29 januari 2009

Bispectrale index bij patiënten uit coma

De Coma Science Group gebruikte ook een methode om het EEG te beperken tot één enkel getal. "Het EEG is een uiterst rijk signaal, maar het is ook heel complex en moeilijk te interpreteren. We gebruikten de bispectrale index, die in de algemene anesthesie wordt aangewend. In heel wat ziekenhuizen is het voor de anesthesist vaak moeilijk uit te maken hoe diep de anesthesische coma is."

De bispectrale index wordt gemeten aan de hand van elektroden op het

voorhoofd. Het resultaat is een getal tussen 0 (vlak EEG) en 100 (volledig bewuste patiënt). De anesthesist kan op basis daarvan de dosis geneesmiddelen aanpassen.

"We pasten deze techniek voor het eerst toe bij een patiënt in pathologische coma en we stelden een duidelijke correlatie vast tussen de diepte van de coma en de ernst van het bewustzijnsverlies. Bij lage waarden is er ook minder kans op herstel."⁽³⁾

3. Brain Injury 2008;22(12):926-31