

Beeld van comateuze toestand wordt langzaam scherper

# Sluimerend bewustzijn

Henk Maassen

Er bestaan nog heel veel raadsels over comapatiënten. De Vlaamse neuroloog Laureys en zijn Nederlands-Amerikaanse collega Wijdicks zetten grotere en kleinere stapjes om die raadsels op te lossen. Iets van de mist trekt daardoor op.

**H**et beeld dat leken van comateuze patiënten hebben, klopt niet met de werkelijkheid. En dat is niet verwonderlijk, vindt de Nederlandse Amerikaan Eelco Wijdicks, hoogleraar neurologie en hoofd divisie Critical Care van de Mayo kliniek in Rochester (VS). Hij zocht het een paar jaar geleden eens grondig uit. Met een Amerikaanse tongval zegt hij: 'Het publiek denkt dat het beeld van coma in films juist is en daardoor komen er allerlei misverstanden in de wereld. Dat je kunt herstellen van een coma zonder handicap bijvoorbeeld. Of dat comateuze patiënten eruitzien als sleeping beauty's. Dat voorlezen of muziektherapie helpt. Het is allemaal niet waar of onbewezen.'

In films worden comapatiënten vaak voorgesteld als sleeping beauty's.

Beeld: filmstill uit Hable con Ella, HH

Maar hoe correct is het beeld dat artsen van coma hebben eigenlijk? Katholiek Italië is sinds vorige week in rep en roer, omdat de 38-jarige Eluana Englaro is overgebracht naar een privé-kliniek waar haar kunstmatige voeding wordt stopgezet. Sinds 1992, toen ze na een auto-ongeval comateus werd, heeft haar vader juridisch strijd gevoerd om dat voor elkaar te krijgen. Als u dit leest, is ze mogelijk al overleden. Haar hersenen hadden al hun cognitieve functies verloren. Maar naar verluidt reageerde ze wel op pijnprikkels. Hoe moet je dat interpreteren? Hoe past dat gegeven bij wat we van comateuze toestanden weten?

Het is een gebied vol voetangels en klemmen. De Vlaamse neuroloog Steven Laureys heeft naam gemaakt met het ontrafelen van deze vraagstukken. Hij leidt de Coma Science Group van de universiteit van Luik. Hij heeft zich vorgenommen de neuronale code van het bewustzijn te kraken. 'Om diagnose, prognose en behandeling van comateuze patiënten te verbeteren.'

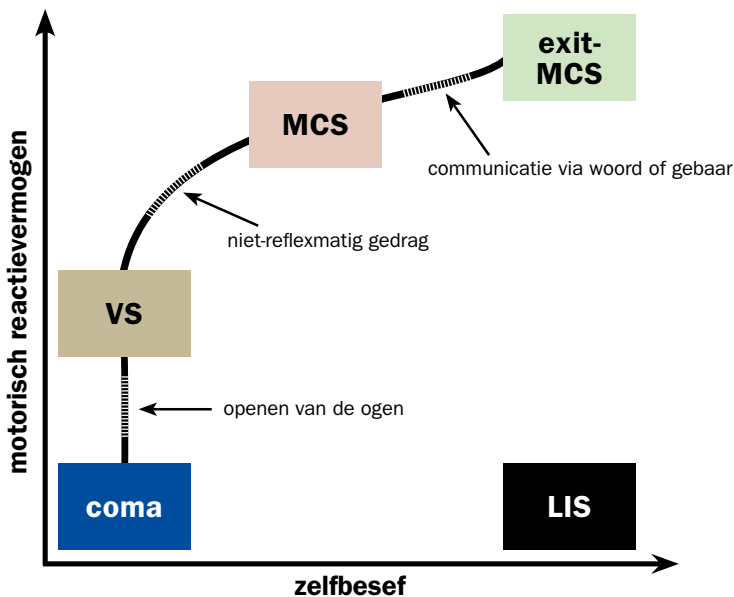
## Grijnzen

Even het geheugen opfrissen: een patiënt in coma wordt niet wakker en heeft altijd de ogen gesloten omdat hij geen slaap- en waakritme meer heeft en geen bewustzijn. Die toestand duurt meestal enkele weken, maar kan permanent zijn. Coma kan uiteindelijk leiden tot het irreversibel verlies van alle hersenfuncties (hersendood). Maar er kan ook (enig) herstel optreden. Dan kunnen een paar stadia worden doorlopen (zie *figuur*) voordat een patiënt weer volledig bij bewustzijn is. En in elk stadium kan de patiënt blijven steken.

Steven Laureys: 'In de jaren vijftig, met de komst van beademingsapparatuur, kreeg je



## Comateuze toestanden als functie van zelfbesef en motorische capaciteiten



LIS staat voor locked-in syndroom: tetraplegie en beiderzijds uitval van de hersenzenuwen, met spraakstoornissen en behoud van bewustzijn. VS = vegetatieve staat, MCS = minimale bewustzijns-toestand, exit-MCS = toestand op de rand van minimaal en gewoon bewustzijn.

steeds meer patiënten die hun coma overleefden. Dat leidde in de jaren zeventig tot het erkennen van de *vegetative state* (VS), waarin ongeveer 10 procent van de comapatiënten terecht komt. Deze patiënten lijken te kijken, maar zijn zich niet bewust van zichzelf, noch van hun omgeving. Ze vertonen slechts reflexen; ze kunnen grijnzen, huilen, grommen, bewegen hun ogen, hoofd en ledematen, maar ze reageren alleen met primitieve reflexen op externe prikkels.

### ‘Het is alsof ze telkens weer wakker worden op een vreemde plaats’

Soms wordt onderscheid gemaakt tussen een persistente en een permanente vegetatieve toestand. Een persistente vegetatieve toestand is de toestand één maand na acuut traumatische of niet-traumatische hersenschade. Drie maanden na niet-traumatische, anoxische hersenschade en twaalf maanden na traumatisch hersenletsel, spreekt men van een permanente vegetatieve toestand. Kans op herstel is dan vrijwel uitgesloten.

#### Wakker worden

Het heeft lang geduurd, zegt Laureys, voordat de medische wereld min of meer overtuigd

raakte van een derde toestand: *minimally conscious state* (MCS), de minimale bewustzijns-toestand. Patiënten in deze toestand vertonen niet alleen maar reflexbewegingen. Ze hebben enig besef van zichzelf en hun omgeving, en reageren bijvoorbeeld op simpele bevelen of ze antwoorden met ja of nee, door middel van lichaamstaal of gesproken taal. Ze glimlachen naar een bekende en niet naar anderen of maken duidelijke volgbewegingen met de ogen. Herstel is eerder mogelijk bij mensen met een minimaal bewustzijn dan bij mensen in een persistent vegetatieve toestand.

‘Deze patiënten’, legt Steven Laureys uit, ‘reageren op een wijze die erop duidt dat bij hen de normale, continue *stream of consciousness* is onderbroken. Het zal daarom moeilijk voor ze zijn om een bewust wereldbeeld op te bouwen. Het is alsof ze telkens weer wakker worden op een vreemde plaats en verward rondkijken.’ Neuroloog Eelco Wijdicks tekent daarbij aan: ‘Vaak wordt het voorgesteld dat MCS een betere toestand is dan de vegetatieve staat. Maar je kunt ook argumenteren dat een patiënt slechter af is; omdat hij zou kunnen beseffen dat zijn toestand waarschijnlijk uitzichtloos is. De meeste van hen hebben geen notie van tijd, hebben 24 uur verpleging nodig, een maagsonde, zijn dubbel incontinent en hebben contracturen.’

#### Pijn

Het duurde vijf jaar voordat de paper die MCS op de kaart zette, werd gepubliceerd (*Neurology* 2002; 58: 349-53). Laureys: ‘Velen vonden het onnodig een nieuwe categorie te onderscheiden. Maar nu weten we: de werking van de hersenen van deze patiënten is anders. Ook de medisch-ethische benadering van deze mensen moet anders zijn.’

De groep MCS-patiënten is heterogener dan de groep VS-patiënten. Ze vertonen een waaier van ‘gedragingen’, aldus Laureys. Mogelijk zijn er subcategorieën, maar Laureys’ onderzoek daarnaar loopt nog. Vergelijkingen op groepsniveau tussen VS- en MCS-patiënten laten vooral verschillen zien bij pijnstudies. MCS-patiënten reageren op pijnprikkels met hersenactiviteit die dicht staat bij die van gezonde personen, weet Laureys. Bij tekenen van pijn moeten ze dus pijnstillers krijgen.

#### Grenzen

Waarschijnlijk zijn patiënten minimaal bewust doordat gebieden in het neurale netwerk dat bewustzijn ondersteunt, minder goed functioneren. Het gaat daarbij om de precuneus, een

hersenstructuur in de pariëtale kwab en om de voorste cingulaire cortex. Het grote verschil met patiënten in de vegetatieve status is dat zich bij hen een 'unieke' dissociatie voordoet: ze zijn wakker, maar tegelijk volstrekt onbewust. Ze reageren niet op visuele en auditieve prikkels, en ze ageren niet: van enig motorisch initiatief is geen sprake. Neuraal zijn er dus twee mechanismen in het spel: de één regelt het wakker zijn, de ander het bewustzijn. Ondanks deze kennis blijft het moeilijk bewustzijnstoestanden diagnostisch af te grenzen. Al was het maar omdat bewustzijn niet altijd afhankelijk blijkt van de hersenactiviteit zoals gemeten in termen van energieverbruik. Zo ontdekten Laureys en zijn team patiënten die waren hersteld van hun vegetatieve bestaan, maar bij wie het globale energieverbruik na herstel *niet* was toegenomen.

Ook een casus die Laureys c.s. twee jaar geleden in *Science* publiceerden (2006; 313: 1402), maakt de zaak niet eenvoudiger.

Ze beschreven een 23-jarige patiënte die in een persistente vegetatieve toestand verkeerde na traumatisch hersenletsel door een verkeersongeluk. De onderzoekers vroegen haar zich voor te stellen dat ze aan het tennissen was of door de kamers van haar huis liep. Tot hun grote verbazing was de bijbehorende hersenactiviteit, gemeten met fMRI, niet te onderscheiden van die van gezonde mensen. Het 'besluit' van de patiënte om deze taken uit te voeren, betekende dat ze 'intentioneel' handelde en dat ze dus, hoe minimaal ook, bewustzijn moest hebben.

Laureys: 'Deze casus is op dat punt misbruikt door pro-life-activisten. Het zou bewijzen dat de vegetatieve status niet bestaat. Dat is onzin. Toch is het goed geweest die casus te publiceren. Het neemt hopelijk de arrogantie van menig neuroloog weg, die zijn *bedside*-onderzoek doet, niets ziet en concludeert dat de patiënt daarom wel vegetatief zal zijn. Bij vegetatieve patiënten hebben onervaren medici in ongeveer een derde van de gevallen het mis. Ze denken dat ze met een VS te maken hebben, maar de patiënt is minimaal bewust. De patiënte in de casus is overigens verder hersteld en kon na enige tijd communiceren met voetbewegingen. Klinisch evolueerde ze tot in de exit-MCS (een toestand op de grens van MCS en normaal bewustzijn, *red.*). Maar ze is nu door een serie complicaties weer wat teruggevallen.'

**Bevel**

Tot dusver bleek het lastig dit soort gevallen op te sporen. 'Niet bij alle patiënten is fMRI-onderzoek mogelijk, onder meer vanwege bewegingsartefacten. Recentelijk hebben we daarom een alternatief ontwikkeld. Uitgaande van het idee: patiënten zijn bewust als ze een bevel kunnen opvolgen. We laten patiënten een serie voornamen horen en vragen ze het aantal keren dat twee specifieke namen voorbijkomen, te tellen. Ondertussen leggen we hun eeg vast met een draagbaar eeg-apparaat. We letten op de verschijning van een specifieke *event related potential*: de P300-respons, telkens als één van beide namen aan de orde is.'

**Boeken**

Zowel Eelco Wijdicks als Steven Laureys publiceerden zeer recentelijk twee omvangrijke en lovend ontvangen standaardwerken over hun vakgebied.

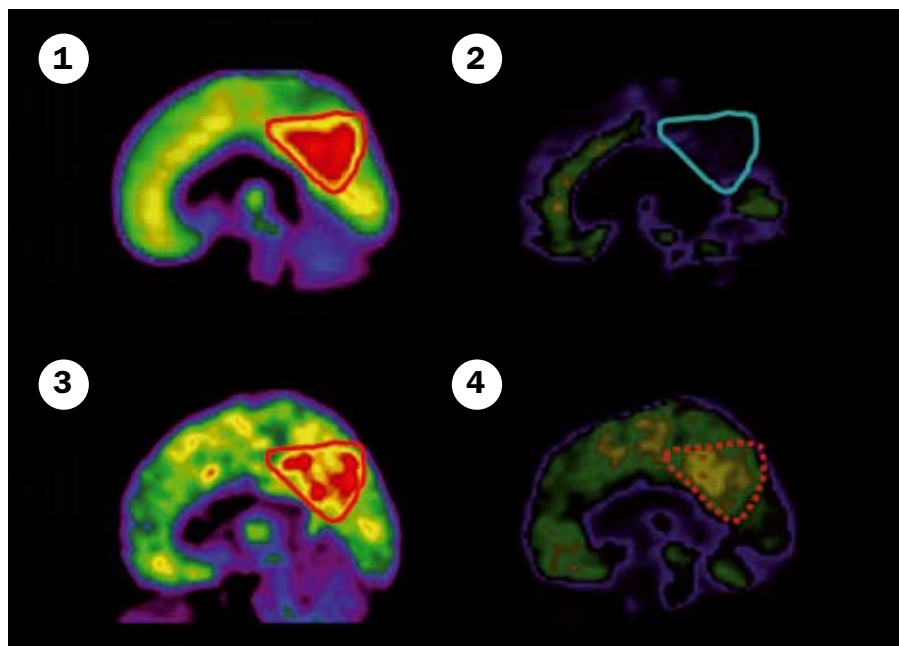
Eelco Wijdicks, *The Comatose Patient*, Oxford University Press, 2008, circa 100 euro (compleet met dvd over onder andere klinische beoordeling van comateuze patiënten, vaststellen van hersendood).

Steven Laureys & Giulio Tononi (*red.*). *The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology*, Elsevier, 2008, circa 62 euro.

Binnen het driehoekje liggen de precuneus en de voorste cingulaire cortex. De activiteit van deze kernen bepaalt mede de bewustzijnstoestand van de patiënt.

- 1 = gezond
- 2 = vegetatieve staat
- 3 = locked-in syndroom
- 4 = minimaal bewuste staat.

Kleuren variëren van blauw naar rood. Blauw is weinig, rood is veel energieverbruik.





De Amerikaan Terry Wallis kwam op 11 juni 2003 weer bij bewustzijn nadat hij ruim 19 jaar in MCS had doorgebracht na een auto-ongeluk.

beeld: Reporters

De P300 geeft de hersenactiviteit weer tijdens een cognitieve taak. Laureys: 'Wij kunnen het verschijnen van deze respons niet anders interpreteren dan als bewijs dat de patiënt inderdaad bewustzijn heeft, dat hij de vraag heeft begrepen en tracht daarnaar te handelen – al levert dat geen zichtbaar gedrag op.'

### Metten

Het liefst zouden zowel Laureys als Wijdicks in een zo vroeg mogelijk vaststellen wat de prognose van hun patiënten is. Dan is belangrijk voor de familie bij de afweging van medisch-ethische vragen als: heeft het zin de patiënt in leven te houden? 'Patiënten die permanent vegetatief worden, willen we niet na een jaar pas

identificeren, maar liefst na een week, dus nog in de acute fase, als de patiënt in coma is,' zegt Laureys. Het zou mooi zijn als fMRI toegankelijk wordt voor alle comapatiënten.

Intussen is het zaak de vrijwel universeel gebruikte Glasgow Coma Scale te vervangen door een betere, vindt Eelco Wijdicks. 'De Glasgow-schaal kijkt niet naar hersenstamreflexen en niet naar de ademhaling. En gebruik je de schaal bij iemand die aan de beademing ligt, dan kun je de verbale component niet testen.' Wijdicks heeft daarom een nieuwe schaal ontwikkeld: de FOUR-score. Die bestaat

uit vier onderdelen: oogrespons, motorrespons, hersenstamreflexen en ademhaling. Elke van deze componenten heeft een score tussen nul en vier. De FOUR-score is inmiddels getest en gevalideerd in verschillende ic's.

Wijdicks: 'De nieuwe schaal blijkt niet alleen geschikt om te bepalen hoe diep het coma is, maar onderscheidt de verschillende comateuze toestanden ook beter. De uitkomst voorspelt de sterfttekans 20 procent beter dan de Glasgow-schaal.'

Instituten in de VS, Azië en Europa, waaronder Steven Laureys' groep in Luik, gebruiken nu de FOUR-score.


### Spectaculair

Het is natuurlijk goed dat er beter onderscheid te maken zal zijn tussen VS en MCS en dat een betrouwbaarder prognose is op te stellen. Maar een evidence-based behandeling van patiënten in VS of MCS is er niet en lijkt ook ver weg. 'We weten', zegt Laureys, 'dat amantadine (Symmetrel, een antiparkinsonmedicijn, *red.*) een positief effect heeft. Maar het is geen wondermiddel. Er loopt momenteel een placebogecontroleerde studie naar het middel bij minimaal bewuste patiënten. Klinisch lijkt het erop dat patiënten vooruitgaan. Ze kunnen meer verbaliseren en bewegen consistentier.'

Spectaculairder, maar ook speculatiever zijn de mogelijkheden van *deep brain stimulation*. Anderhalf jaar geleden beschreven Nicholas Schiff c.s. (Nature 2007; 448: 600-4) hoe een patiënt in MCS dankzij stimulatie van de thalamus weer in staat was tot enige communicatie en zelfstandig kon eten, maar voor het overige wel afhankelijk bleef van hulp bij zijn dagelijkse activiteiten.

'Die casus heeft hoge verwachtingen gewekt', zegt Eelco Wijdicks. 'Daarop is veel kritiek gekomen. Terecht, want of stimulatie van de thalamus werkt bij patiënten in MCS is heel onzeker.'

Steven Laureys beschouwt de uitkomst van de Nature-studie vooral als een *proof of concept*. Hij denkt dat er op termijn een rol is voor *deep brain stimulation* gecombineerd met een farmaceutische aanpak, en zet de studie voort. Vooral nog beperkt hij zich, op instigatie van de sponsorende industrie, tot exit-MCS patiënten. Bij deze groep wordt de kans op succes het hoogst geacht. Inmiddels zijn twaalf patiënten geselecteerd voor *deep brain stimulation*.

Voor Laureys dus geen therapeutisch nihilisme. Maar waarom sommige comapatiënten herstellen, maar de meesten niet, weet ook hij niet. 'Dat is nog steeds een groot raadsel'. 

## 'Of stimulatie van de thalamus werkt, is heel onzeker'



Een eerder MC-artikel over dit onderwerp vindt u bij het artikel op onze website: [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl). Hier staat ook een verwijzing naar een website met veel informatie, schema's, plaatjes en vak- en populair-wetenschappelijke artikelen.