

Diepe hersenstimulatie bij patiënten met een minimale bewustzijns-toestand: huidige stand van zaken

Deep brain stimulation for patients in the minimally conscious state: the current status

H. Arnts¹, M.T.J. Peeters¹, dr. J.C.M. Lavrijsen², dr. P. van den Munckhof³, G.N. Beute⁴

Samenvatting

Patiënten met een minimale bewustzijnstoestand onderscheiden zich van comapatiënten en patiënten met een vegetatieve toestand/niet-responsief waaksyndroom, omdat zij minimale tekenen van bewustzijn vertonen. In de laatste jaren krijgt diepe hersenstimulatie nieuwe belangstelling als techniek om het bewustzijn bij deze patiënten te verbeteren. Bij deze patiënten worden hersenelektrodes geplaatst in de kernen van de thalamus die een belangrijke rol spelen bij de regulatie van het bewustzijn. Vroege experimentele diepe hersenstimulatie-studies bij patiënten met ernstige vormen van hersenschade en bewustzijnsstoornissen kenmerken zich door methodologische beperkingen en beperkte resultaten. Een recente casus suggereert echter dat diepe hersenstimulatie een rol kan spelen bij patiënten met een chronische minimale bewustzijnstoestand. Terughoudendheid is vooralsnog vereist, aangezien klasse I en II bewijs nog ontbreekt en de waarde van de behandeling nog op grotere schaal dient te worden vastgesteld.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2015;116(3):129-137)

Summary

The minimally conscious state is a disorder of consciousness distinct from coma and the vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome, because patients show partial preservation of conscious awareness. Deep brain stimulation is seen as a potential treatment to improve consciousness. In patients in a minimally conscious state, the technique of deep brain stimulation is used to electrically stimulate the nuclei of the thalamus, the part of the brain that plays an important role in regulating consciousness. Most early deep brain stimulation-studies have been performed on patients with severe brain damage and severe disorders of consciousness and are characterized by methodological challenges and disappointing results. Recent casuistic research has suggested a possible role for deep brain stimulation in improving consciousness in patients with a chronic minimally conscious state. However, caution is required as class I and II evidence is absent and the effects of stimulation have still to be assessed in further, larger studies.

¹arts-assistent, afdeling Neurochirurgie, Radboudumc, Nijmegen, ²arts-assistent, afdeling Neurologie, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem, ³senior-onderzoek ouderengeneeskunde, afdeling Eerstelijngeneeskunde, Radboudumc Nijmegen, ⁴neurochirurg, afdeling Neurochirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ⁵neurochirurg, afdeling Neurochirurgie, St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg.

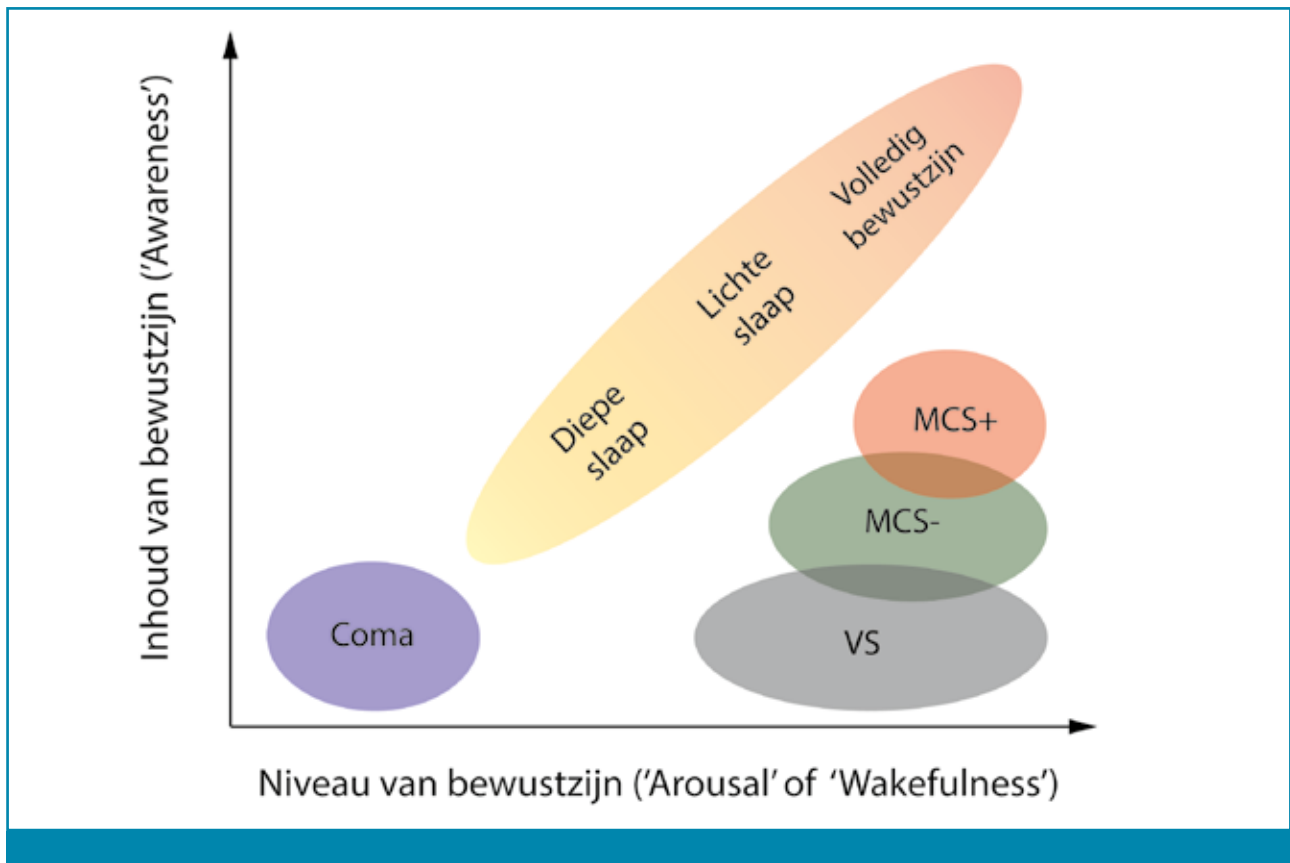
Correspondentie graag richten aan: drs. G.N. Beute, neurochirurg, afdeling Neurochirurgie, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, postbus 90151, 5022 GC Tilburg, e-mailadres: g.beute@elisabeth.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: coma, diepe hersenstimulatie (DBS), minimale bewustzijnstoestand (MCS), repetitieve transcraniale magnetische stimulatie (rTMS), transcraniale gelijkstroomstimulatie (tDCS), vegetatieve toestand/niet-responsief waaksyndroom (VT/NWS).

Keywords: coma, deep brain stimulation (DBS), minimally conscious state (MCS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS).

Ontvangen 11 augustus 2014, geaccepteerd 10 december 2014.



Figuur 1. Bewustzijnsstoornissen als functie van 'arousal' en 'awareness'. **VS** = vegetatieve toestand. **MCS** = minimale bewustzijns-toestand ('minimally conscious state'). Aangepast uit: Laureys S. *The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state.* *Trends Cogn Sci* 2005;9:556–9).

Introductie

Door verbeteringen in de intensieve zorg en toename van medisch-technische mogelijkheden is het aantal patiënten dat ernstig hersenletsel overleeft sterk gestegen.¹ Hoewel een groot deel van deze patiënten goed herstelt, blijft er een groep patiënten bestaan waarbij het bewustzijn permanent is verstoord. In het verleden zijn daarom diverse farmacologische en non-farmacologische interventies onderzocht om het bewustzijn bij deze patiënten weer te verbeteren, bij de meesten echter zonder veel succes.² Diepe hersenstimulatie ('deep brain stimulation', DBS) krijgt de laatste jaren opnieuw belangstelling als potentiële techniek om het bewustzijn bij deze patiëntengroep te verbeteren. Het onderzoek wordt met name gericht op patiënten met een zogenaamde minimale bewustzijnstoestand ('minimally conscious state', MCS): een toestand waarbij het bewustzijn net als bij een comapatiënt fors is verstoord, maar waarbij de patiënt nog wel enig besef heeft van zichzelf en omgeving.³ Nieuwe beeldvormende onderzoekstechnieken laten zien dat er bij een deel van deze MCS-patiënten meer hersenactiviteit is dan men aanvankelijk zou verwachten op basis van neurologisch onderzoek of gedragsobservaties.⁴⁻⁶ Dit geeft hoop op

herstel. Met DBS wordt geprobeerd om de resterende hersenfunctie en het daarmee samenhangende bewustzijn te herstellen. Dit artikel biedt een actueel overzicht van de vroege en recente ontwikkelingen op het gebied van hersenstimulatie bij patiënten met een bewustzijnsstoornis en toont inzicht in zowel de mogelijkheden als beperkingen van deze techniek bij de complexe behandeling van deze patiëntengroep.

Indeling van bewustzijnsstoornissen

Bij gebrek aan een universeel geaccepteerde definitie van bewustzijn wordt in de medische wetenschap vaak een pragmatische benadering gebruikt voor de betekenis ervan. De nadruk ligt hierbij op de mate van wakbaarheid ('arousal') en het vermogen om prikkels vanuit de omgeving waar te nemen en te verwerken in een adequate reactie ('awareness').¹ Bij comapatiënten zijn beide aspecten volledig verstoord. Bij het herstel na een comateuze fase worden een aantal stadia doorlopen voordat de volledige bewustzijnstoestand wordt bereikt (zie *Figuur 1*).⁷ In elk stadium kan de patiënt blijven steken. De comateuze fase, waarbij de patiënt niet wakker wordt en lijkt te slapen, kan na enkele weken overgaan in een vegetatieve toestand (VS), tegen-

woordig ook niet-responsief waaksyndroom genoemd (NWS).⁸ VS-patiënten hebben een slaap-waakritme waarbij de ogen spontaan of na stimulatie opengaan. De ogen maken echter doelloze bewegingen en oogvolgbewegingen zijn niet mogelijk. Ook blijven reacties reflexmatig van aard. In 2002 zijn criteria opgesteld voor een derde te onderscheiden bewustzijnsstoestand: MCS.³ MCS-patiënten onderscheiden zich van VS-patiënten doordat er sprake is van enig zelfbesef en interactie met de omgeving. Zo kunnen patiënten met een MCS reageren op simpele bevelen of antwoorden op vragen met behulp van lichaamstaal en soms met spraak. Kenmerkend voor een MCS is dat het bewustzijnsniveau sterk varieert en tekenen van bewustzijn dus niet constant aanwezig zijn. MCS-patiënten hebben in vergelijking met VS-patiënten een grotere kans op spontaan herstel.⁹ Omdat MCS-patiënten een sterk heterogene groep vormen, is recent een voorstel gedaan om deze bewustzijnsstoestand op te delen in een MCS-plus en een MCS-min groep.⁷ Patiënten met een MCS-plus vertonen een hogere mate van bewustzijn (zoals het uitvoeren van opdrachten of praten) en patiënten met een MCS-min vertonen slechts beperkte tekenen van bewustzijn (zoals oogvolgbewegingen of het lokaliseren van pijnprikkels). Onderscheid tussen VS, MCS-plus en MCS-min is zowel van prognostisch als therapeutisch belang, maar blijft, ondanks de opkomst van nieuwe beeldvormende technieken, erg lastig.

Werkingsmechanisme

Bij DBS worden elektroden met behulp van een stereotactisch frame geïmplanteerd in specifieke hersengebieden (voor verdieping; zie Smit et al.).^{10,11} Bij patiënten met een bewustzijnsstoornis richt men zich vooral op de centrale intralaminaire kernen van de thalamus.¹² De thalamus is betrokken bij de regulatie van het bewustzijn en is na ernstig hersenletsel bij patiënten met een bewustzijnsstoornis vaak ernstig beschadigd.^{13,14} De thalamus is een belangrijke schakel tussen de cortex en de structuren in de hersenstam en (voor)hersenen die betrokken zijn bij het genereren van bewustzijn, zoals de reticulaire formatie en de basale ganglia. Als er schade optreedt aan de thalamus kunnen activerende signalen van bewustzijnscentra in en rondom de hersenen minder goed of niet meer worden doorgestuurd naar de cortex. Hierdoor treedt bewustzijnsverlies op. DBS wordt gezien als techniek om deze signaaloverdracht te stimuleren en herstellen. Over het werkingsmechanisme van DBS bij patiënten met een bewustzijnsstoornis bestaan verschillende theorieën.¹³ Één van deze theorieën is dat

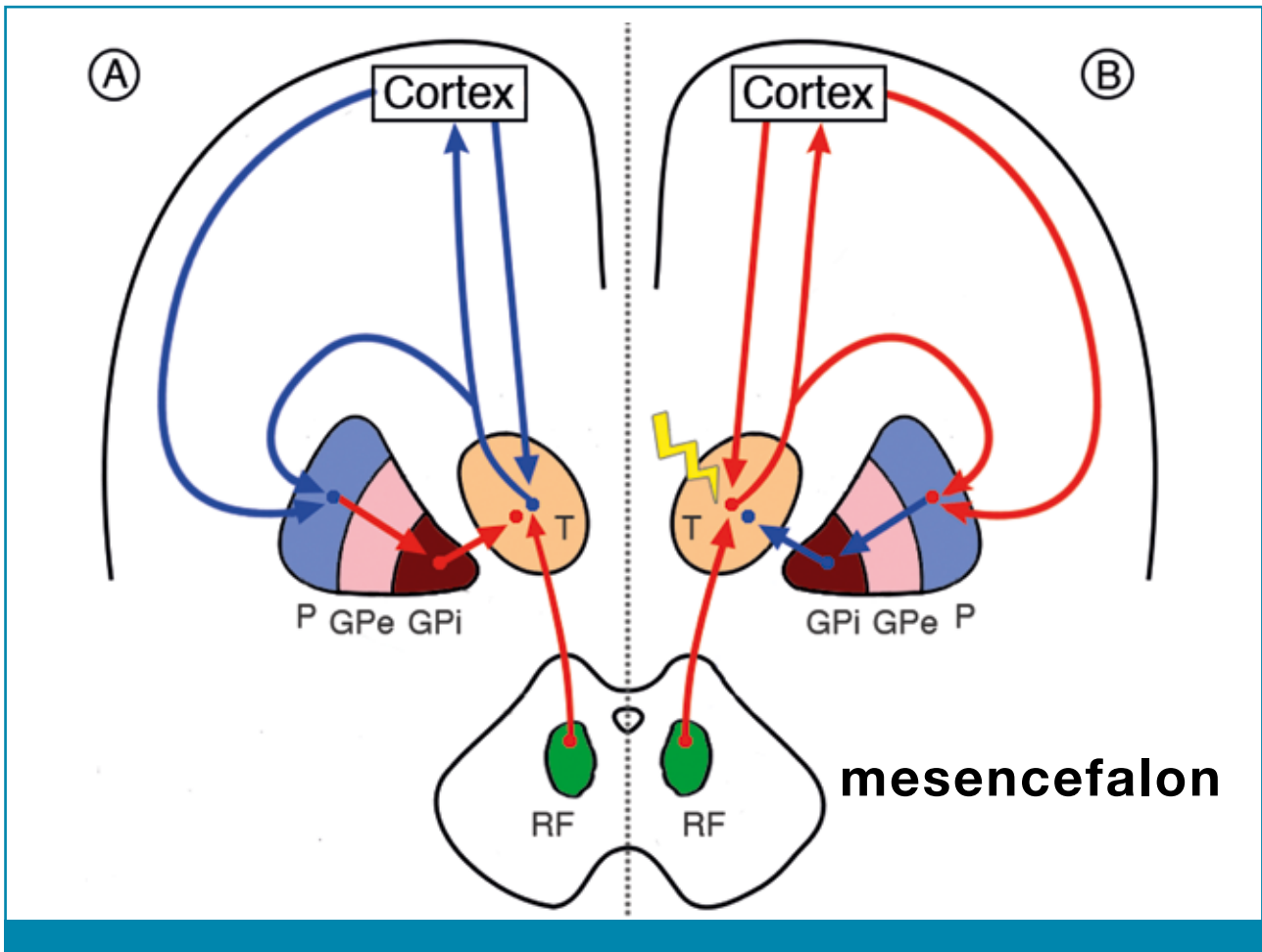
door de stimulatie van de thalamus plaatselijk glutamaat vrijkomt. Deze neurotransmitter zou ervoor kunnen zorgen dat er weer depolarisatie optreedt in niet-beschadigde zenuwcellen en daarmee bijdragen aan het bereiken van de 'threshold' die nodig is om signalen van bewustzijnscentra door te sturen naar de cortex. Door activiteit van de thalamus volgt ook weer prikkeling van specifieke zenuwcellen in de basale ganglia: de zogenaamde medium spiny neuronen in het striatum.¹³ Deze neuronen remmen de werking van de globus pallidus internus (zie *Figuur 2*). Deze terugkoppeling zorgt voor het herstel van activiteit in de thalamus. Tezamen zouden deze veranderingen kunnen leiden tot een toename van hersenactiviteit en daarmee toename van het bewustzijn. Een andere theorie volgt uit onderzoek met zolpidem, een GABA-agonist die bij normale mensen slaap induceert, maar bij patiënten met een bewustzijnsstoornis het bewustzijn paradoxaal kan prikkelen.¹⁵ Volgens deze theorie zou er bij patiënten met een bewustzijnsstoornis sprake kunnen zijn van een pathologische hyperactiviteit van de thalamuskernen. Deze hyperactiviteit zou kunnen worden geïnhibeerd door de toepassing van hoogfrequente DBS.

Studies

Er werd een uitgebreide literatuursearch gedaan naar alle oude en recente literatuur in de belangrijkste databases, zoals Pubmed en Embase. Om een volledige stand van zaken over dit onderwerp weer te geven, werden ook studies naar non-invasieve hersenstimulatie geïnccludeerd. Hierbij werden de zoekwoorden 'deep brain stimulation', 'consciousness', 'minimally conscious state', 'coma', 'vegetative state', 'transcranial magnetic stimulation' en 'transcranial directcurrent stimulation' gebruikt.

Vroege studies: DBS bij VS-patiënten

Het idee om het bewusteloze brein met behulp van elektriciteit te stimuleren is niet nieuw. Aan het einde van de jaren '60 verschenen al drie case-reports over de toepassing van DBS bij patiënten met een bewustzijnsstoornis. DBS werd experimenteel toegepast op verschillende hersenstructuren, zoals de thalamus, basale ganglia en hersenstam.¹⁶⁻¹⁸ Omdat de kennis over bewustzijnsstoornissen nog beperkt was en de minimale bewustzijnsstoestand nog niet was beschreven, werd DBS toegepast op patiënten met uiteenlopende en vaak ernstige vormen van hersenschade. Ook waren er (nog) geen instrumenten ontwikkeld om het bewustzijnsniveau te bepalen, waardoor de effecten van de stimulatie op een kwalitatieve wijze werden beschre-



Figuur 2. Theoretisch model van het werkingsmechanisme van diepe hersenstimulatie bij patiënten met een bewustzijnsstoornis. Het figuur toont een transversale doorsnede van het mesencefalon en een coronale doorsnede van de grote hersenen. **T** = thalamus, **P** = putamen (onderdeel van het striatum), **GPe** = globus pallidus externus, **GPi** = globus pallidus internus, **RF** = reticulair formatie. **Deel A:** Activerende (=rood) en remmende (=blauw) verbindingen in de hersenen van een patiënt met een ernstige bewustzijnsstoornis. **Deel B:** Activerende en remmende verbindingen in de hersenen van een patiënt met een ernstige bewustzijnsstoornis na toepassing van diepe hersenstimulatie (afgeleid van Schiff et al.¹⁴).

ven. De resultaten waren teleurstellend. In geen enkele studie trad een significante toename van het bewustzijn op. Wel werden er veranderingen waargenomen, zoals spontane oogbewegingen, doelbewuste bewegingen van ledematen en bewust (oog)contact met familieleden (zie *Tabel 1*). Helaas bleken deze verschijnselen van korte duur. Ondanks deze teleurstellende resultaten volgde er aan het einde van de jaren '80 drie klinische studies in Amerika, Frankrijk en Japan, waarbij 50 patiënten werden behandeld.¹⁹⁻²² Cohadon en Richer plaatsten hersenelektrodes in het centrum medianum van de thalamus bij 25 patiënten met een vegetatieve toestand.²¹ Bij twaalf van hen werden geen veranderingen waargenomen. Bij de overige dertien patiënten werden na één tot drie weken stimulatie wel beperkte tekenen van bewustzijn waargenomen, zoals doelbewuste oogvolgbewegingen en tekenen van bewust contact met familie en artsen. Ook herstelde zich bij

enkele patiënten de slikfunctie, waardoor zij weer in staat waren om zelfstandig te eten en drinken. Na een langdurige follow-up periode bleek echter dat de meeste patiënten ernstig beperkt bleven en het niet was gelukt om een blijvende bewustzijnsstoename te verwerven. In de patiëntengroep van Yamamoto et al. kregen 8 van de 26 patiënten door DBS weer het vermogen om voedsel oraal in te nemen en af en toe bewust contact te hebben door geluiden te maken of te spreken.^{22,23} Vier patiënten die voor de stimulatie al wisselende tekenen van bewustzijn vertoonden, konden na DBS weer enkele uren per dag in een rolstoel zitten. Hierdoor konden ze in de thuissituatie door familie worden verzorgd.

Recente studie(s): DBS bij MCS-patiënten

Door een toename in kennis over het bewustzijn en bewustzijnsstoornissen volgde er achteraf veel kritiek op

Tabel 1. Studies naar invasieve en non-invasieve hersenstimulatie bij patiënten met een stoornis van het bewustzijn

Auteurs/jaar	Techniek	Target	Aantal patiënten/ bewustzijn	Functionele uitkomst	Duur van verandering
Hassler et al. (1969) [16]	DBS	GP en nLPt	1/VS	Kortdurende toename van spontane en doelbewuste (oog)bewegingen.	Weken
Stürm et al. (1979) [17]	DBS	nRPT	1/VS	Kortdurende toename van spontane bewegingen, herstel van orale voedingsinname en het vermogen tot uitvoeren van simpele opdrachten.	Weken
McLardy et al. (1968) [18]	DBS	CMt	1/VS	Geen effect op de bewustzijnstoestand.	-
Cohadon et al. (1984) [20]	DBS	CMt	6/VS	3/6 patiënten geen effect. 3/6 patiënten herstel van orale voedingsinname en toename van bewust contact met de omgeving.	Maanden
Cohadon en Richter (1993) [21]	DBS	CMt	25/VS	12/25 patiënten geen effect. 13/25 patiënten toename van doelbewuste (oog) bewegingen en bewust contact met de omgeving.	Jaren
Tsubokawa et al./Yamamoto et al. (1990/2005) [22,23]	DBS	CMt (n=24) en RF (n=2)	21/VS en 5/MCS	13/21 VS patiënten geen effect. 8 /21 VS-patiënten herstel van orale voedingsinname en toename van bewust contact met de omgeving (ook met spraak/geluid). 4/5 MCS-patiënten toename van bewust contact en verminderde bedlegerigheid.	Maanden -Jaren
Schiff et al. (2007) [24]	DBS	nCLt	1/MCS	Langdurige toename van arousal en awareness. Herstel van orale voedingsinname, toename van doelbewuste bewegingen, bewust contact met de omgeving (met spraak) en toename op de CSR-R schaal.	Maanden - ?
Pape et al. (2009) [28]	rTMS	rechter DLPFC	1/VS	Niet-significante toename op de DOCS (gedragsvaluatieschaal).	-
Piccione et al. (2011) [29]	rTMS	M1	1/MCS	Kortdurende toename van arousal en awareness en een tijdelijke toename op de CSR-R schaal.	Uren
Manganotti et al. (2013) [30]	rTMS	M1	3/VS en 3/MCS	5/6 patiënten geen effect. 1/6 patiënten kortdurende toename van arousal en awareness en een tijdelijke toename op de CSR-R schaal.	Uren
Thibaut et al. (2014) [31]	tDCS	linker DLPFC	25/VS en 30/MCS	2/25 VS patiënten en 13/30 MCS-patiënten kortdurende toename op de CSR-R schaal.	Uren
Angelakis et al. (2014) [33]	tDCS	linker DLPFC (n=5) en C3 (n=5)	7/VS en 3/MCS	In 5/6 VS patiënten geen effect. 1/6 VS patiënten verbeterde tot een MCS -, 1/3 MCS-patiënten geen effect en 2/3 toename op de CSR-R na 1 week en bij 1 jaar follow-up. .	Week - Jaar

DBS= diepe hersenstimulatie (diep brain stimulation) **GP=** globus pallidus; **nLPt=** nucleus latero-polaris thalamus; **nRPT=** nucleus reticulatus polaris thalamus; **CMt=** centrum medianum thalamus; **RF=** mesencefale reticulair formatie; **nCLt=** nucleus centrolateralis thalamus; **rTMS=** repetitieve transcraniële magnetische stimulatie; **DLPFC=** dorsolaterale prefrontale cortex; **M1=** primaire motorische cortex; **tDCS=** transcraniële direct current stimulatie; **C3=** linker primaire sensorimotore cortex.

de opzet van deze vroege klinische studies. Het effect van DBS bleef daardoor omstreken. In recente studies is de kijk op de inzet van DBS veranderd. De focus ligt nu op MCS-patiënten: de patiënten die mogelijk meer resterende functionele hersencapaciteit hebben en daarmee een grotere kans op effect van hersenstimulatie. In de afgelopen jaren heeft dierexperimenteel onderzoek bevestigd dat unilaterale stimulatie van de centrale thalamus bij kan dragen aan een toename van 'arousal'.¹⁹ Toch is er nog maar één case-report gepubliceerd met resultaten van DBS bij een patiënt met een chronische minimale bewustzijnsstoestand. In een 'proof-of-concept'-studie plaatsten Schiff et al. hersenelektrodes in beide thalami van een patiënt die zich ruim zes jaar in een MCS bevond als gevolg van ernstig traumatisch hersenletsel.²⁴ In tegenstelling tot vroege klinische studies maakten Schiff et al. wel gebruik van gevalideerde meetinstrumenten om de effecten van DBS te kwantificeren, zoals de 'JFK coma recovery scale-revised' (CRS-R) en zelfontwikkelde secundaire uitkomstmaten.²⁵ Direct na het aanbrengen van de elektroden werd een toename van 'arousal' waargenomen: de ogen werden langer en doelbewuster opgehouden en de patiënt kon zijn hoofd opdrachtsgewijs bewegen. Na een postoperatieve OFF-fase (= periode zonder stimulatie) van twee maanden volgden vijf maanden waarin optimale stimulatietoestand, stimulatietijd en bijwerkingen werden geëvalueerd. In deze periode kreeg de patiënt weer het vermogen om lange periodes te praten, objecten te benoemen, doelbewust te bewegen, zelfstandig een glas naar de mond te heffen en te eten en drinken. Daarna volgde een zes maanden durende dubbelblinde cross-over studie waarbij de effecten tijdens meerdere ON-fasen en OFF-fasen met elkaar werden vergeleken. Tijdens de ON-fasen kon een significante toename in het 'arousal' domein van de CRS-R worden geobjectieerd en een significante toename van het aantal doelbewuste bewegingen van ledematen. Ook werd er tijdens de OFF-fasen een duidelijke kwalitatieve en kwantitatieve verbetering van het bewustzijn waargenomen ten opzichte van de oude toestand. Dit doet vermoeden dat hier sprake zou kunnen zijn van zogenaamde up-regulatie: het aanhouden van stimulatie-effecten na het stoppen van de stimulatie.

Non-invasieve hersenstimulatie bij patiënten met een VS en MCS

Naast DBS is er de afgelopen jaren belangstelling voor non-invasieve hersenstimulatietechnieken, zoals repetitieve transcraniële magnetische stimulatie ('repe-

titive transcranial magnetic stimulation', rTMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie ('transcranial direct-current stimulation', tDCS) (voor verdieping: zie Dayan et al.).²⁶ Tot nu toe zijn er drie studies gepubliceerd waarin rTMS is toegepast op patiënten met een bewustzijnsstoornis (zie *Tabel 1*).²⁷⁻²⁹ In twee case-reports werd een zeer kortdurende toename van 'arousal' en 'awareness' beschreven tijdens en na toepassing van rTMS. In de andere studie van Manganotti et al. werd rTMS toegepast bij zes patiënten.³⁰ Slechts in één MCS-patiënt werd een kortdurend effect van rTMS op het bewustzijn beschreven. De effecten van deze behandeling lijken tot op heden dus zeer beperkt. Voor tDCS is recent klasse II bewijs geleverd dat het een kortdurende geringe toename van het bewustzijn kan opleveren bij MCS-patiënten. In een gerandomiseerde dubbelblinde cross-over-studie van Thibaut et al. werd tDCS vergeleken met zogenaamde placebo/sham-tDCS.³¹ Een eenmalige sessie tDCS van twintig minuten resulteerde bij 13 van de 30 MCS-patiënten in een direct effect: een significante, maar minimale en kortdurende toename op de CSR-R schaal. Bij VS-patiënten werd geen toename waargenomen. Bij een follow-up controle na twaalf maanden werden geen effecten op de lange termijn waargenomen.

Discussie

Tot nu toe heeft er vooral casuïstisch onderzoek plaatsgevonden naar de effecten van DBS bij patiënten met een bewustzijnsstoornis. Vroege studies kenmerken zich door methodologische beperkingen. In deze studies werd nog geen onderscheid gemaakt tussen VS en MCS. Ook werden de patiënten behandeld binnen zes maanden na het intreden van de comateuze toestand: een periode waarin spontaan herstel, zonder therapeutisch ingrijpen, nog vaak voorkomt.^{13,14} Hierdoor is het moeilijk om bij deze patiënten spontaan herstel te onderscheiden van stimulatie-effecten.¹⁹ Daarnaast werden veel VS-patiënten behandeld met ernstige vormen van hersenschade en weinig vermogen tot herstel. Dit zou de beperkte effecten van DBS kunnen verklaren.¹⁹ Met de huidige beeldvormende technieken blijft het moeilijk om onderscheid te maken tussen de verschillende bewustzijnsstoornissen en te bepalen wat de kans is dat een patiënt baat heeft bij behandeling.³² Daarnaast is er nog geen goudenstandaardmethode (diagnostische test of gestandaardiseerde gedragsevaluatieschaal) om het bewustzijn te bestuderen en is de patiëntenpopulatie sterk heterogeen waardoor resultaten van DBS-onderzoek moeilijk te generaliseren zijn. Hoewel de 'proof-of-concept'-studie van Schiff

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Patiënten met een minimale bewustzijnstoestand vertonen beperkte tekenen van bewustzijn en onderscheiden zich daarmee van comapatiënten en patiënten met een vegetatieve toestand/niet-responsief waaksyndroom.
2. Nieuwe beeldvormende technieken tonen aan dat veel patiënten met een minimale bewustzijnstoestand meer functionele hersencapaciteit hebben dan men aanvankelijk zou verwachten op basis van neurologisch onderzoek of gedragsobservaties.
3. Diepe hersenstimulatie ter behandeling van patiënten met een bewustzijnsstoornis, zoals de minimale bewustzijnstoestand, is tot dusver vooral in casusverband toegepast.
4. Hoewel een recente casus suggereert dat patiënten met een chronische minimale bewustzijnstoestand baat kunnen hebben bij diepe hersenstimulatie, is terughoudendheid vereist, aangezien klasse I en II bewijs nog ontbreekt en de waarde van de behandeling nog op grotere schaal dient te worden vastgesteld.

et al. de verwachting wekt dat patiënten met een chronische bewustzijnsstoornis baat kunnen hebben bij DBS, moeten de resultaten van aanvullend onderzoek met grotere aantallen patiënten nog volgen. Non-invasieve vormen van hersenstimulatie lijken voornamelijk geen effect te hebben op de lange termijn. Angelakis et al. beschreven recent wel twee MCS-patiënten die na tDCS aanzienlijke verbeteringen lieten zien op de CSR-R schaal bij één jaar follow-up.³³ Ook deze patiënten werden echter geïncorporeerd binnen de periode waarin spontaan herstel op kan treden. Mogelijk zouden non-invasieve stimulatietechnieken in de toekomst wel een rol kunnen spelen bij de selectie van patiënten voor DBS-behandeling. Het zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat patiënten die goed reageren op rTMS of tDCS meer kans hebben op herstel na DBS.³⁴

Ethische aspecten

De comateuze toestand, VS en MCS zijn onderwerp van uitgebreide maatschappelijke discussie.³⁵ Ethische overwegingen spelen daarom een belangrijke rol bij het onderzoek naar de behandeling van patiënten met een bewustzijnsstoornis.³⁶ Ten eerste hebben patiënten niet de capaciteit om een weloverwogen beslissing te maken en zich uit te spreken over een experimentele (DBS) behandeling of over levensverlengende of levensbeëindigende handelingen. In de praktijk beslist een arts in samenspraak met een wettelijk vertegenwoordiger, vaak een familielid, voor een behandeling die in het belang van de patiënt is. Omdat patiënten geen informeel consent kunnen geven, wordt het onderzoek naar

de behandeling van patiënten met een bewustzijnsstoornis vaak beperkt door een kritische houding van de maatschappij, onderzoekers en ethische commissies.³⁷ Deze terughoudendheid werd door Fins ook wel omschreven als 'society's neglect syndrome'.³⁵ Het komt onder andere voort uit wenselijkheidsvragen over de toepassing van DBS, rTMS en tDCS. Hoewel de technieken worden toegepast om het bewustzijnsniveau te verbeteren, wordt het onderzoek tot nu toe gekemerd door beperkte resultaten. Derhalve passen deze technieken binnen Lewis Thomas' definitie van 'halfway technologies': interventies die een verbetering geven van de medische toestand, maar niet zorgen voor volledige genezing.³⁸ Men zou kunnen beredeneren dat een door de behandeling geïnduceerde geringe verbetering van het bewustzijn ook kan betekenen dat een patiënt zich beter gaat realiseren in wat voor uitzichtloze toestand hij of zij zich feitelijk verkeert. We weten echter niet hoe een individuele patiënt een VS of MCS ervaart.³⁹ Is de inhoud van het bewustzijn nog eigenlijk wel te vergelijken met dat van een gezond persoon? Kunnen patiënten met een bewustzijnsstoornis nog wel vreugde of lijden ervaren? Wat is de kwaliteit van leven? Omdat deze vragen (nog) niet beantwoord kunnen worden, lijkt het onrechtvaardig om deze patiëntengroep de kans te ontnemen een behandeling te ondergaan die tot doel heeft de toestand te verbeteren. Een besluit tot behandeling zal in samenspraak met familie moeten worden genomen, waarbij mogelijke positieve en negatieve effecten uitvoerig zijn besproken en in overeenstemming zijn met hoe de patiënt het gewild zou hebben.

Ontwikkelingen in Nederland

Ook op nationaal gebied is er steeds meer belangstelling voor patiënten met een MCS. Zo wordt er in Nederland gewerkt aan de oprichting van een expertisenetwerk voor mensen met langdurige bewustzijnsstoornissen. Dit netwerk beoogt een brug te slaan tussen verschillende specialismen en daardoor bij te dragen aan de juiste identificatie en behandeling van deze patiëntengroep.⁴⁰ Ook wordt er op dit moment in Nederland door de afdeling Neurochirurgie van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam, de afdeling Eerstelijns geneeskunde van het Radboudumc in Nijmegen en het revalidatiecentrum Leijpark in Tilburg gewerkt aan een gezamenlijk onderzoeksprotocol om DBS in onderzoeksverband toe te passen op een kleine groep MCS-patiënten.

Conclusie

DBS krijgt de laatste jaren nieuwe belangstelling als techniek om het bewustzijn bij MCS-patiënten te verbeteren. Het onderzoek naar de behandeling van MCS-patiënten met DBS wordt echter nog beperkt door verschillende methodologische valkuilen en ethische bezwaren. Daardoor is terughoudendheid over deze behandeling vereist. DBS is vooralsnog vooral in casuïstisch verband toegepast en klinisch onderzoek met grote aantallen patiënten is noodzakelijk om definitieve conclusies over de effectiviteit van deze behandelingsmethode te maken. Momenteel ontbreekt klasse I of zelfs klasse II bewijs. Intensieve zorg, met gebruik van juiste medicatie en non-invasieve interventies blijft daarom vooralsnog de belangrijkste behandeling van patiënten met een bewustzijnsstoornis.

Referenties

1. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, et al. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma, 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007.
2. Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 2006;367(9517):1181-92.
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs NL, et al. The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53.
4. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010;362(7):579-89.
5. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012;61(2):478-91.
6. Owen AM, Coleman MR. Detecting awareness in the vegetative state. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:130-8.
7. 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(7):1373-84.
8. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68.
9. Lammi MH, Smith VH, Tate RL, et al. The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:746-54.
10. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* 2013;70(2):163-71.
11. Smit JV, Plantinga BR, Janssen ML, et al. Diepe hersenstimulatie: de stand van zaken. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;1:20-5.
12. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105-18.
13. Shah SA, Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation for cognitive neuromodulation - a review of proposed mechanisms and investigational studies. *Eur J Neurosci* 2010;32(7):1135-44.
14. Schiff ND. Moving toward a generalizable application of central thalamic deep brain stimulation for support of forebrain arousal regulation in the severely injured brain. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1265:56-68.
15. Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife* 2013;2:e01157.
16. Hassler R, Ore GD, Dieckmann G, et al. Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27:306-10.
17. Sturm V, Kuhner A, Schmitt HP, et al. Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brain stem infarction. *Acta Neurochirurg* 1979;47:235-44.
18. McLardy T, Ervin F, Mark V, et al. Attempted inset-electrodes-arousal from traumatic coma: neuropathological findings. *Trans Am Neurol Assoc* 1968;93:25-30.
19. Schiff ND, Fins JJ. Deep brain stimulation and cognition: moving from animal to patient. *Curr Opin Neurol* 2007;20(6):638-42.
20. Cohadon F, Richer E, Rougier A, et al. Deep brain stimulations in cases of prolonged post-traumatic unconsciousness. *Acta Neurochirurgica* 1984;33:535-7.
21. Cohadon F, Richer E. Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases. *Neurochirurgie* 1993;39(5):281-92.
22. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, et al. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj* 1990;4(4):315-27.
23. Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15(3-4):406-13.
24. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioral improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448:600-13.
25. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(12):2020-9.
26. Dayan E, Censor N, Buch ER, et al. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci* 2013;16(7):838-44.
27. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines

- on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014.
28. Louise-Bender Pape T, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery. *Brain Stimul* 2009;2(1):22-35.
29. Piccione F, Cavinato M, Manganotti P, et al. Behavioral and neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the minimally conscious state: a case study. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25(1):98-102.
30. Manganotti P, Formaggio E, Storti SF, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on brain excitability in severely brain-injured patients in minimally conscious or vegetative state. *Brain Stimul* 2013;6(6):913-21.
31. Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology* 2014;82(13):1112-8.
32. Giacino J, Fins JJ, Machado A, et al. Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic posttraumatic minimally conscious state: challenges and opportunities. *Neuromodulation* 2012;15(4):339-49.
33. Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(2):283-9.
34. Patuzzo S, Manganotti P. Deep brain stimulation in persistent vegetative states: ethical issues governing decision making. *Behav Neurol* 2014.
35. Fins JJ. Constructing an ethical stereotaxy for severe brain injury: balancing risks, benefits and access. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(4):323-7.
36. Fins JJ. Being conscious of their burden: severe brain injury and the two cultures challenge. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1157:131-47.
37. Whyte J. Treatments to enhance recovery from the vegetative and minimally conscious states: ethical issues surrounding efficacy studies. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(2):86-92.
38. Thomas L. *The lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher*. New York: The Viking Press; 1974.
39. Laureys S, Boly M. What is it like to be vegetative or minimally conscious? *Curr Opin Neurol* 2007;20(6):609-13.
40. Lavrijsen J, Eilander H. Beter zorgen na coma: patiënten en hun naasten belanden in medisch niemandsland. *Medisch contact* 2015;11:506-509.