

## **Diagnostiek bij persisterend coma na acuut hersenletsel bij volwassenen; advies voor de dagelijkse praktijk.**

### *Auteurs*

Peter van Vliet, neuroloog-intensivist, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

Astrid Hoedemaekers, internist-intensivist, Radboud UMC, Nijmegen

Janneke Horn, neuroloog-intensivist, Amsterdam UMC, Amsterdam

### *Inleiding*

Patiënten met acuut ernstig hersenletsel, zoals een grote hersenbloeding, traumatisch hersenletsel, hypoxisch hersenletsel of een meningo-encefalitis, worden in coma of met een evident gedaald bewustzijn opgenomen op de Intensive Care (IC). Een deel van deze patiënten overlijdt in de acute fase aan het hersenletsel zelf of door bijkomende complicaties. Het bewustzijn van het overgrote deel van de overige patiënten herstelt na verloop van tijd. Slechts een kleine groep patiënten blijft langdurig in coma. De uiteindelijke functionele uitkomst van deze laatste groep is onzeker en dat leidt tot twijfels over het wel of niet voortzetten van de behandeling. Toch moeten in de acute fase (tijdens de IC opname) regelmatig keuzes worden gemaakt tussen een expectatief beleid in de hoop dat er herstel optreedt of staken van een behandeling. Beide scenario's hebben risico's. Doorbehandelen kan leiden tot een leven met een niveau van functioneren dat (door de patiënt en/of naasten) niet wenselijk wordt geacht. Daarnaast kan in de vroege fase staken van een behandeling patiënten onterecht de kans op herstel ontnemen.

Er is geen Nederlandse richtlijn beschikbaar voor de diagnostiek die toegepast kan worden voor het bepalen van de prognose van patiënten met een langdurig coma. Dit leidt tot variabiliteit in de besluitvorming tussen behandelaren en ziekenhuizen.<sup>1,2</sup> Gezien de prognostische onzekerheid is uniformering in de verrichte diagnostiek gewenst. Hiermee worden factoren die het bewustzijn beïnvloeden en die mogelijk behandeld kunnen worden systematisch opgespoord. Daarnaast wordt zo objectief mogelijk het bewustzijnsniveau vastgesteld. Dit is van belang omdat een hoger niveau van bewustzijn gepaard gaat met een betere prognose.

Bij dit alles is het vooral van belang om de patiënt met een reële kans op acceptabel herstel te identificeren. Bij de besluitvorming spelen, naast medische factoren zoals het onderliggende ziektebeeld, co-morbiditeit, uitgangscanditie, vitaliteit en leeftijd, ook de visie van de patiënt en naasten op kwaliteit van leven en toekomstperspectief een belangrijke rol.

In dit advies beschrijven we de te verrichten diagnostische testen bij IC patiënten met een persisterend coma ontstaan na acuut ernstig hersenletsel.

### *Welke patiënt?*

Deze adviezen gelden voor patiënten die uit de acute fase zijn en geen herstel van bewustzijn laten zien. Er is sprake van een persisterend coma waarbij dit na verloop van tijd over kan gaan in een minimaal bewustzijn. Meestal breekt deze fase 1-2 weken na het initiële letsel aan, maar soms duurt

dit langer als voor andere letsels langdurige sedatie nodig is. Dit is dus vaak op de IC, maar kan ook op de verpleegafdeling van de neurochirurgie of de neurologie nog spelen.

Deze adviezen gelden niet voor

- 1) patiënten met acuut ernstig hersenletsel waarbij bij opname reeds duidelijk is dat er geen kans is op overleven.
- 2) patiënten met acuut ernstig hersenletsel die na de behandeling in de acute fase evident herstel van bewustzijn laten zien.

Voor dit advies is gebruik gemaakt van de in 2020 gepubliceerde richtlijn over diagnostische methoden voor het vaststellen van het niveau van bewustzijn bij coma of langdurige bewustzijnsstoornissen vanuit de European Academy of Neurology (EAN) en, waar beschikbaar, meer recent gepubliceerde stukken.<sup>3</sup> Een officiële systematische review voor dit advies is niet verricht.

#### *Definities / terminologie*

- Coma is (volgens de Nederlandse leerboeken neurologie) een beeld waarbij de patiënt op aanspreken, flink schudden of pijnprikkels geen opdrachten uitvoert en geen woorden uit.<sup>4</sup>
- Niet-responsief waaksyndroom (NWS) (engels: Vegetative state (VS)/unresponsive wakefulness syndrome (UWS)): patiënten die vanuit coma spontaan de ogen openen, de vitale functies zelfstandig handhaven, maar geen tekenen van bewustzijn laten zien.<sup>3</sup> Voorheen werd dit een (persisterende) vegetatieve status genoemd.
- Minimaal bewuste toestand (engels: Minimally conscious state (MCS)): patiënten die spontaan de ogen openen en minstens één teken van zelf- of omgevingsbewustzijn laten zien, maar niet in staat zijn tot functionele communicatie of functioneel gebruik van objecten. Van continue MCS is officieel pas sprake meer dan 28 dagen na het primaire letsel, maar het beeld kan zich eerder ontwikkelen.
- MCS-plus: in staat tot het uitvoeren van eenvoudige opdrachten, spreken van woorden of onderhouden van enige vorm van communicatie
- MCS-min: wel tekenen van interactie met omgeving, echter zonder tekenen van taalbegrip.
- Verborgен bewustzijn / *non-behavioral* MCS: vorm van cognitieve motorische dissociatie waarbij er geen klinische tekenen van bewustzijn kunnen worden geobserveerd, maar wel verandering van hersenactiviteit tijdens EEG of fMRI worden gezien bij het "uitvoeren" van een opdracht.

#### **Diagnostische stappen**

- 1) Is de patiënt in coma? Of is er sprake van een NWS of MCS?
- 2) Zijn er behandelbare factoren?
- 3) Hoe uitgebreid is de schade?
- 4) Is er verborgen bewustzijn / cognitieve motor dissociatie?

#### **Prognostische stappen**

5) wat zou een voor de patiënt acceptabele uitkomst zijn?

6) wat is op basis van de beschikbare resultaten van diagnostiek de inschatting over de uitkomst?

#### *Ad 1. Niveau van bewustzijn*

\* stel bewustzijn vast door middel van de Glasgow Coma schaal. Doe dit op gestandaardiseerde wijze meerdere keren op verschillende momenten van de dag.

\* is er uitval van hersenstamreflexen?

\* sluit een locked-in syndroom uit

\* Bij patiënten die spontaan de ogen open hebben (zonder duidelijk contact) of spontane motoriek laten zien: neem de *Simplified Evaluation of CONsciousness Disorders (SECONDS)* af (zie bijlage 1 en video op [www.jove.com/t/61968/seconds-administration-guidelines-fast-tool-to-assess-consciousness](http://www.jove.com/t/61968/seconds-administration-guidelines-fast-tool-to-assess-consciousness)).<sup>5,6</sup> Doe dit ook op gestandaardiseerde wijze meerdere keren op verschillende momenten van de dag. Herhaal tijdens de opname iedere week om veranderingen vast te leggen.

\* zoek bij het lichamelijk onderzoek naar subtiele aanwijzingen voor epilepsie (trekkingen gelaat / nystagmus / *downward gaze* / hippus pupillae)

#### *Ad 2. Behandelbare factoren*

\* check medicatie en stop alles met een mogelijk effect op alertheid en bewustzijn. Raadpleeg zo nodig de apotheker.

\* check of er metabole afwijkingen zijn die kunnen leiden tot een gedaald bewustzijn en corrigeer deze, waar mogelijk.

\* is er sprake van epilepsie of een status epilepticus op het EEG? Zo ja, start behandeling of breidt behandeling uit.

\* is er sprake van een hydrocefalus (op CT scan)? Zo ja, overweeg drainage.

\* Herhaal na behandeling van bovenstaande factoren het neurologisch onderzoek zoals beschreven bij stap 1

#### *Ad 3. Hoe uitgebreid is de schade?*

\* MRI scan: is er sprake van bilateraal hersenstamletsel?

\* MRI scan inclusief T1, T2, FLAIR, DWI / SWI-opnames voor beoordelen gebieden van ischemie. DWI-opnames kunnen gebieden met ischemie tot 10-14 dagen na het ontstaan van de ischemie laten zien. Met behulp van T1- en SWI-opnames kunnen gebieden met (micro)bloedingen in kaart worden gebracht.

\* indien mogelijk: DTI opnames en resting state functionele MRI voor het beoordelen van integriteit van de cerebrale netwerken. De daadwerkelijke toegevoegde waarde van deze MRI sequenties voor het bepalen van de prognose is nog niet vastgesteld.

#### *Ad 4. Verborgene bewustzijn / cognitieve motorische dissociatie*

Reactiviteit op het EEG kan wijzen op verborgene bewustzijn. Voor het testen van reactiviteit op het EEG is het van belang dat een gestandaardiseerde methode van toedienen van stimuli wordt gebruikt

en dat er duidelijke definities voor reactiviteit.<sup>7</sup> Dit kan lokaal in een protocol vastgelegd worden. Cognitieve motor dissociatie kan ook op het EEG gevonden worden. Dit vraagt meer ingewikkelde EEG technieken, die niet in alle ziekenhuizen beschikbaar zijn. Er zijn sterke aanwijzingen dat patiënten bij wie cognitieve motorische dissociatie gevonden een betere kans op herstel van bewustzijn te hebben.<sup>8-10</sup>

#### *Ad 5 Wensen van de patiënt*

Door gesprekken te voeren met de naasten van de patiënt en andere behandelaren die de patiënt goed kennen, moet een beeld worden gevormd van de kwaliteit van leven voorafgaand aan het ontstaan van het hersenletsel. Daarbij worden ook de wensen van de patiënt ten aanzien van een acceptabele kwaliteit van leven in de toekomst uitgevraagd. Informeer naar een eventuele wilsverklaring / pre-morbide vastgelegde wens van patiënt. Omdat herstel van ernstig hersenletsel langzaam verloopt en het dus veel tijd zal vragen voordat de eindsituatie bereikt wordt, is het van belang om te vragen of een langdurig (en belastend) hersteltraject wenselijk is. Informeer de naasten over de mogelijkheid van vroege intensieve neurorevalidatie en vraag zo nodig vertegenwoordigers van deze behandeling in consult, zie de website van Libra revalidatie in Tilburg ([Libra Revalidatie: VIN behandelprogramma \(libranet.nl\)](http://LibraRevalidatie.VIN.behandelprogramma(libranet.nl)).)

#### *Ad 6 Prognose op basis van beschikbare gegevens*

Voor het inschatten van de uitkomst wordt de informatie van het moment van opname, het beloop gedurende de opname en de huidige late fase samengenomen.

Afhankelijk van het primaire ziektebeeld zijn diverse prognostische modellen beschikbaar waarin opname informatie meegewogen wordt.<sup>11</sup> Opgemerkt dient te worden dat de nauwkeurigheid van deze modellen niet perfect is. Over het algemeen is de voorspelling pessimistischer dan de werkelijke uitkomst.<sup>12</sup>

Herhaald neurologisch onderzoek tijdens de opname kan laten zien of er herstel van bewustzijn is. De motorische reactie van de GCS is daarbij een belangrijke parameter, maar het openen van de ogen (op prikkels) is vaak een eerste teken van herstel van bewustzijn.

De SECONDS schaal is beter in het detecteren van laag bewustzijn dan de GCS en dus mogelijk een betere schaal in de latere fase.<sup>6</sup> Met behulp van de SECONDS kan de toestand van de patiënt geclassificeerd worden als NWS of MCS. Patiënten met een MCS hebben een betere prognose dan patiënten met een NWS. Herhaalde systematische observaties kunnen veranderingen in het functioneren van de patiënt laten zien. Indien er verbetering in het bewustzijn optreedt, kan worden overwogen om de observatieperiode uit te breiden.

Aanwijzingen voor verborgen bewustzijn (op het EEG) zijn geassocieerd met herstel van bewustzijn en een betere uitkomst.<sup>8-10</sup>

Hoewel de ernst van de structurele schade zoals gezien op de MRI scan niet direct te vertalen is naar een klinisch neurologisch beeld en dus ook niet naar een lange termijn prognose kan de mate en vooral ook de locatie van de schade wel behulpzaam zijn.<sup>3,13</sup> Zo zijn bilaterale hersenstamlaesies sterk geassocieerd met een slechte uitkomst, waarbij dit in een studie van Hilario *et al* zelfs gepaard

ging met een positief voorspellende waarde van 100%.<sup>14</sup> Posterieure hersenstamlaesies hebben een slechtere prognose dan anterieure hersenstamlaesies.

Naast de conventionele MRI-opnames kunnen ook DTI-opnames gemaakt worden, die op een kwantitatieve wijze inzicht geven in de ernst van witte stof schade.<sup>15</sup> Door gebruik te maken van een kwantitatieve DTI-score kan een slechte uitkomst voorspelt worden met een sensitiviteit van 64% en een specificiteit van 95%.<sup>16</sup>

Voor het bepalen van het verdere beleid en daarmee ook de beslissingen over wel of niet staken van de behandeling wordt al het bovenstaande samengenomen.<sup>17</sup> Daarbij dient de (veronderstelde) wens van patiënt en diens toekomstverwachting centraal te staan. De duur en het te verwachten resultaat van een hersteltraject wordt daarbij afgezet tegen de door de patiënt gewenste uitkomst.

Bij twijfel is het raadzaam een expectatief beleid te voeren en na enkele weken de situatie opnieuw te overwegen. Het risico van te vroeg staken van een behandeling is dat de patiënt een kans op herstel wordt ontnomen.

Bij uitblijven van herstel van bewustzijn op de langere termijn nemen de kansen op functioneel goed herstel verder af, maar ook dan blijft het moeilijk om voor de individuele patiënt een zekere prognose te geven. Het doel van herevaluatie is te voorkomen dat de patiënt uiteindelijk in een functionele toestand terecht komt die als niet wenselijk werd beschreven.

Idealiter is er tijdens het gehele traject een vaste contactpersoon (of een team van direct betrokkenen) vanuit het medisch team die de familie begeleidt en het traject bewaakt. In de huidige organisatie van de zorg is dit lastig te realiseren, maar mogelijk kan hier op ziekenhuisniveau lokaal een structuur voor worden opgezet.

## Referenties

1. Williamson T, Ryser MD, Ubel PA, Abdelgadir J, Spears CA, Liu B, Komisarow J, Lemmon ME, Elsamadicy A, Lad SP. Withdrawal of Life-supporting Treatment in Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Surg.* 2020;155:723-731. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1790
2. van Veen E, van der Jagt M, Citerio G, Stocchetti N, Gommers D, Burdorf A, Menon DK, Maas AIR, Kompanje EJO, Lingsma HF, et al. Occurrence and timing of withdrawal of life-sustaining measures in traumatic brain injury patients: a CENTER-TBI study. *Intensive care medicine.* 2021. doi: 10.1007/s00134-021-06484-1
3. Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, Laureys S, Naccache L, Ozturk S, Rohaut B, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European journal of neurology.* 2020;27:741-756. doi: 10.1111/ene.14151
4. Young MJ, Bodien YG, Giacino JT, Fins JJ, Truog RD, Hochberg LR, Edlow BL. The neuroethics of disorders of consciousness: a brief history of evolving ideas. *Brain.* 2021. doi: 10.1093/brain/awab290
5. Sanz LRD, Aubinet C, Cassol H, Bodart O, Wannez S, Bonin EAC, Barra A, Lejeune N, Martial C, Chatelle C, et al. SECONDS Administration Guidelines: A Fast Tool to Assess Consciousness in Brain-injured Patients. *J Vis Exp.* 2021. doi: 10.3791/61968
6. Aubinet C, Cassol H, Bodart O, Sanz LRD, Wannez S, Martial C, Thibaut A, Martens G, Carriere M, Gosseries O, et al. Simplified evaluation of CONsciousness disorders (SECONDS) in individuals with severe brain injury: A validation study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021;64:101432. doi: 10.1016/j.rehab.2020.09.001
7. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J. Electroencephalographic reactivity testing in unconscious patients: a systematic review of methods and definitions. *European journal of neurology.* 2017;24:245-254. doi: 10.1111/ene.13219
8. Claassen J, Doyle K, Matory A, Couch C, Burger KM, Velazquez A, Okonkwo JU, King JR, Park S, Agarwal S, et al. Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury. *N Engl J Med.* 2019;380:2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1812757
9. Amiri M, Fisher PM, Raimondo F, Sidaros A, Hribljan MC, Othman MH, Zibrandtsen I, Albrechtsen SA, Bergdal O, Hansen AE, et al. Multimodal prediction of residual consciousness in the intensive care unit: the CONNECT-ME study. *Brain.* 2022. doi: 10.1093/brain/awac335
10. Egbebike J, Shen Q, Doyle K, Der-Nigoghossian CA, Panicker L, Gonzales IJ, Grobois L, Carmona JC, Vrosgou A, Kaur A, et al. Cognitive-motor dissociation and time to functional recovery in patients with acute brain injury in the USA: a prospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2022;21:704-713. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00212-5
11. Geurts M, Macleod MR, van Thiel GJ, van Gijn J, Kappelle LJ, van der Worp HB. End-of-life decisions in patients with severe acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2014;13:515-524. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70030-4
12. Rubin M, Bonomo J, Hemphill JC, 3rd. Intersection of prognosis and palliation in neurocritical care. *Current opinion in critical care.* 2017;23:134-139. doi: 10.1097/MCC.0000000000000396
13. Puybasset L, Perlberg V, Unrug J, Cassereau D, Galanaud D, Torkomian G, Battisti V, Lefort M, Velly L, Degos V, et al. Prognostic value of global deep white matter DTI metrics for 1-year outcome prediction in ICU traumatic brain injury patients: an MRI-COMA and CENTER-TBI combined study. *Intensive care medicine.* 2022;48:201-212. doi: 10.1007/s00134-021-06583-z

14. Hilario A, Ramos A, Millan JM, Salvador E, Gomez PA, Cicuendez M, Diez-Lobato R, Lagares A. Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1925-1931. doi: 10.3174/ajnr.A3092
15. Castano-Leon AM, Cicuendez M, Navarro-Main B, Paredes I, Munarriz PM, Hilario A, Ramos A, Gomez PA, Lagares A. Traumatic axonal injury: is the prognostic information produced by conventional MRI and DTI complementary or supplementary? *J Neurosurg*. 2022;136:242-256. doi: 10.3171/2020.11.JNS203124
16. Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, Stevens RD, Sanchez P, Tollard E, de Champfleury NM, Dinkel J, Faivre S, Soto-Ares G, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology*. 2012;117:1300-1310. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182755558
17. Fischer D, Edlow BL, Giacino JT, Greer DM. Neuroprognostication: a conceptual framework. *Nat Rev Neurol*. 2022. doi: 10.1038/s41582-022-00644-7





