Revalidatiecentrum Leijpark
Bezoekadres: Prof. Stoltehof 3
Postbus 5022, 5004 EA Tilburg

Tel.nr.: 013-5398539
Fax.nr.: 013-5398580
www.rcleijpark.nl
h.eilander@rcleijpark.nl

Vormgeving: Lily Brouwers en Henk Eilander
Druk: Drukkerij Deko b.v., Tilburg

Wetenschappelijk eindrapport

onderzoeksproject

“Vroege intensieve neurorevalidatie (VIN) van kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand na ernstig hersenletsel”

Revalidatiecentrum Leijpark, Tilburg

Vermeldingen

Aan dit onderzoeksproject hebben in de loop van het traject de volgende mensen een directe bijdrage geleverd in de voorbereiding, uitvoering en/of verslaglegging:
drs. Debby Berk, drs. Sylvia Melisse, drs. Yvonne Mutsaers, drs. Neeltje Kuypers, drs. Hanneke Kessels, drs. Geert Peeters, drs. Matagne Heutink, drs. Susan Chin-A-Pauw, drs. Raisy Timmerman, drs. Angela van Sluijs, drs. Véronique Bartray, drs. Maartje van de Wiel, drs. Willem Bitter, Eefje Joosten, Janine Smeets en Marijn Wijers.

Het onderzoeksproject is per brief van 9 augustus 2000 in het kader van de WMO goedgekeurd door de Medisch-Ethische Toetsingscommissie voor Onderzoek bij Patiënten en Proefpersonen (METOPP) te Tilburg, waarna op 10 november 2000, op 21 maart 2002 en op 28 augustus 2002 goedkeuring is verleend tot het aanbrengen van wijzigingen. Het aanvullende controlegroep-onderzoek is op 22 september 2004 in het kader van de WMO goedgekeurd door de Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC) van het St.Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg.

Dit onderzoek is gefinancierd door:
- Stichting Centraal Fonds RVVZ, Zeist
- Johanna KinderFonds, Arnhem
- CZ Groep Zorgverzekeringen Fonds vrijwillige verzekeringen, Sittard
- Zorgverzekeraar VGZ Fonds vrijwillige verzekeringen, Tilburg
- Zorg en zekerheid, Leiden
- Stichting Bio-Kinderrevalidatie, Arnhem
- Hersenstichting Nederland, Den Haag

Dankzij substantiële financiële bijdragen van dhr. C. Gerritsen was het mogelijk om het gehele onderzoeksproject van de grond te krijgen én af te ronden.

Samenstelling begeleidingscommissie:
Dhr. H. van Daal, mevr. drs. P.L. Hoenderdaal, dr. J.C.M. Lavrijsen, dr. A.I.R. Maas,
prof.dr. A.J.H. Prevo, drs. H. Stroink, prof.dr. A.J.J.M. Vingerhoets, prof.dr. H. van der Vlugt

Voorwoord

Dit eindrapport is de formele afsluiting van een 5 jaar lopend onderzoeksproject naar het effect van een voor Nederland uniek behandelprogramma: "Vroege intensieve neurorevalidatie (VIN) van kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand na ernstig hersenletsel". Het feitelijke begin van het gehele onderzoekstraject dateert al van 1990, zodat met dit rapport een lang en soms moeizaam proces wordt afgerond.

Het onderzoek vond plaats teneinde te toetsen of het behandelprogramma VIN, dat sinds 1987 wordt toegepast, meerwaarde heeft boven de gebruikelijke vorm van zorg, die te betitelen is als 'gekwalificeerde care'.
Nadat in 2004 een eerste concept van dit eindrapport is gepresenteerd, waarin gerapporteerd kon worden over de belangrijkste uitkomsten van het oorspronkelijk opgezette onderzoeksproject, is nu ook het later toegevoegde controlegroeponderzoek afgerond. Daarmee is de weg vrij om de eindrapportage af te ronden.

De eindrapportage bestaat uit twee delen. Het hier gepresenteerde deel is de wetenschappelijke afronding van het project. De beide onderzoekers zullen in de loop van het komende jaar hun onderzoeksgegevens presenteren in de vorm van een dissertatie. Niet alle onderdelen daarvan zijn al volledig afgerond, zodat het hier gepresenteerde deels een voorloper is van hetgeen in de twee dissertaties gepubliceerd zal worden. Wel is dit rapport de formele wetenschappelijke afsluiting van het onderzoeksproject.
In de opbouw van dit wetenschappelijk deel van het rapport is gekozen voor een drietrap: eerst wordt het *proces* van het onderzoeksproject beschreven. Vervolgens worden de *inhoudelijke uitwerking* en de belangrijkste *resultaten* beschreven, afgerond met de *conclusies en aanbevelingen*. Ieder deel is zelfstandig te lezen, echter de conclusies en aanbevelingen krijgen pas hun ware betekenis binnen de context van het gehele rapport. In dit geval is het geheel aanzienlijk meer dan de som der delen.
Het tweede deel van de eindrapportage zal bestaan uit een beleidsmatig verslag, waarin naast een samenvatting van het hier gepresenteerde de nadruk zal liggen op de uitwerking van de aanbevelingen met betrekking tot het al dan niet continueren, dan wel het uitbouwen van het VIN-programma.
Met de presentatie van dit eindrapport ronden wij een bijzonder traject af. Wij zijn er trots op hiermee een bijdrage te hebben kunnen leveren aan het verbeteren van de zorg voor mensen met ernstig hersenletsel en rekenen er op dat de diverse bevindingen van invloed zullen zijn op de wijze waarop in de uiteenlopende zorginstellingen de behandeling en begeleiding van deze mensen én hun familieleden zal worden vorm gegeven.

Tilburg, 15 december 2005

Drs. Henk Eilander	Drs. Viona Wijnen	Drs. Matagne Heutink
Projectleider en onderzoeker	*Onderzoeker*	*Projectmedewerker*

Met dank aan

Zeer veel mensen hebben, soms zonder het te weten, een bijdrage geleverd aan het tot stand komen van dit voorlopige eindrapport. Het is niet mogelijk hier iedereen bij naam te noemen, zodat we ervoor kiezen (bijna) niemand te noemen. Wel geven we aan in welke fase mensen betrokken zijn geweest bij het gehele proces, in de hoop en verwachting dat iedereen die een bijdrage heeft geleverd zichzelf erin zal terugvinden en zich aangesproken zal voelen. Waar mogelijk zal bij gelegenheid iedereen persoonlijk bedankt worden..

In de eerste plaats gaat onze dank natuurlijk uit naar alle patiënten en hun familieleden. Ondanks de narigheid en stress waarin zij verkeerden op het moment dat ze werden benaderd, was er bijna altijd een grote bereidwilligheid om aan het onderzoek mee te doen. Wij zijn hen zeer dankbaar voor de verleende toestemming. We hebben sommigen van hen zwaar op de proef gesteld met al onze vragenlijsten en tests. Toch werkten velen met enthousiasme mee.

Een bijzonder woord van dank richten we tot al die mensen die (deels al lang geleden) bij de ontwikkeling en uitbouw van het behandelprogramma actief betrokken zijn geweest. Zonder deze, voor revalidatie typische, multidisciplinaire inzet was er niets van de grond gekomen.

Ook danken we al die stagiaires psychologie van voor 2001 die hun klinische stage konden combineren met het doen van een stukje onderzoek, soms klein soms groter. Daarmee werden steeds opnieuw bouwstenen aangedragen voor het nu uitgevoerde onderzoek.

Het huidige project zou niet mogelijk zijn geweest zonder de bijdragen van een zevental grote fondsen en enkele kleinere giften. Een woord van dank aan alle financiers is meer dan op zijn plaats.

Voorafgaand aan dit project en opnieuw in de afrondingsfase waen het echter de substantiële financiële bijdragen van dhr. C. Gerritsen die het de projecleider mogelijk maakte het onderzoek eerst op poten te zetten en nu af te ronden in de vorm van een promotie. Zonder die bijdragen waren er helemaal geen onderzoeksproject en behandeling meer geweest. Onze dank hiervoor is niet in woorden uit te drukken.

Bij de uitvoering van het onderzoek was de inzet van begeleidingscommissie van essentieel belang. Een groep uiterst gemotiveerde en inspirerende mensen die bereid waren hun schaarse vrije tijd te besteden aan het bijsturen en van deskundig advies dienen van de onderzoekers, zodat het maximale rendement uit het onderzoeksprotocol gehaald kon worden. Dame en heren: dank u wel.

Het onderzoeksproject zou een belangrijk ondersteuning hebben gemist als we niet hadden kunnen samenwerken met leden van het Departement Psychologie van de Universiteit van Tilburg. Dankzij het gesloten samenwerkings-convenant was het mogelijk met grote regelmaat een beroep te doen op diverse medewerkers. Wij danken allen van harte. Van een andere orde, maar niet minder belangrijk was de samenwerking met Groot Klimmendaal bij de validatie van de Qolbi. Wij danken ook de beide collega's die hieraan meewerkten.

Speciale dank gaat uit naar de mensen die het onderzoeksprotocol hebben opgezet, begeleid en uitgevoerd. De verschillende onderzoekers, in diverse fases van voorbereiding en uitvoering, hebben een unieke prestatie geleverd door een onderzoek op te zetten en uit te voeren dat door velen als onuitvoerbaar werd beschouwd. We hebben gezamenlijk het wiel moeten uitvinden. En dat is nog gelukt ook!
De onderzoeksmedewerkers en de onderzoek-stagiaires hebben allen op eigen wijze en met eigen mogelijkheden een geweldige inzet gepleegd om het complexe onderzoeksprotocol zo goed mogelijk uit te voeren. Ook de (co-)promotoren van de beide onderzoekers hebben op cruciale momenten een belangrijke inbreng gehad in het vergroten van de wetenschappelijke kwaliteit van de diverse deelonderzoeken. Dank aan allen.

Voor de uitvoering van het onderzoek was de hulp nodig van de verpleegkundigen van de behandelafdeling (KJ1), en van de arts, de psycholoog en de psychologisch medewerker van het behandelteam, om keer op keer op tijd vragenlijsten in te vullen of tests af te nemen die niet uitblonken door bondigheid. Ook hen danken wij voor hun bijdrage aan de gegevens-verzameling.

Tot slot zeggen we dank aan de Raad van Bestuur en het Managementteam van Revalidatiecentrum Leijpark. Alhoewel er zeker regelmatig twijfel moet zijn gerezen over de uitvoerbaarheid van het project, heeft dit er nooit toe geleid dat er op de rem werd getrapt en het project een halt werd toegeroepen. Integendeel. Zeker in de laatste vijf jaar is de ondersteuning volop aanwezig geweest. Aan u de moeilijkste taak: het verwerken en realiseren van de aanbevelingen.

Inhoudsopgave Wetenschappelijk eindrapport

Vooraf *I*
Vermeldingen *I*
Voorwoord *II*
Met dank aan *III*

Inhoudsopgave *IV*

Opzet en Uitvoering onderzoeksproject VIN *1*
1. Inleiding *1*
1.1 Achtergrond van het ontstaan VIN-programma en onderzoek *1*
1.2 Wetenschappelijke onderbouwing *2*
1.3 Vraagstelling *3*
1.4 Plan van aanpak *3*
2. Procesverslag *4*
2.1 Personele inzet *4*
2.2 Uitvoering onderzoeksonderdelen *4*
2.3 Bijeenkomsten begeleidingscommissie *9*
2.4 Bijeenkomsten subsidiënten *9*
3. Rapportage *9*
4. Literatuur *10*

Theoretische achtergrond *12*
1. Niet-aangeboren hersenletsel *12*
2. Gevolgen van ernstig hersenletsel *13*
3. Gevolgen voor familie *14*
4. Herstelprocessen in de hersenen *15*
5. Bewustzijnstoestand *17*
6. Prognose van herstel uit eenlangdurig vegetatieve toestand *18*
7. Neurofysiologische processen *18*
8. Maatschappelijk belang *20*
9. Behandelprogramma's *20*
10. Effectonderzoek *20*
11. Literatuur *21*

Ethische aspecten *26*
1. Inleiding *26*
2. Uitgangspunten *26*
3. Keuzes in de zorg *28*
4. Coma, vegetatieve toestand (VT), laagbewuste toestand (LB) *29*
5. Staken of continueren van behandelingen *31*
6. Situatie in RCL *32*
7. Kwaliteit van leven *34*
8. Tot slot *35*
9. Literatuur *36*

Retrospectief cohort outcomeonderzoek *38*
1. Inleiding *38*
2. Onderzoek *38*
2.1 Dossieronderzoek *38*
2.2 Langetermijn outcomeonderzoek *41*
2.3 Kwaliteit van leven *43*
3. Conclusie *45*
4. Literatuur *46*

Prospectief cohort outcomeonderzoek *48*
1. Inleiding *48*
2. Onderzoek *48*
2.1 Indeling van bewustzijnsniveaus (PALOC-s) *48*
2.2 Onderzoek naar herstelverloop en outcome *53*
2.3 Onderzoek naar langetermijn outcome *57*
3. Conclusie *60*
4. Literatuur *61*

Controlegroeponderzoek *62*
1. Inleiding *62*
2. Onderzoek *62*
3. Conclusie *64*
4. Literatuur *66*

Neurofysiologische activiteit *67*
1. Probleemstelling *67*
2. Onderzoek *67*
2.1 Initiële CT-scans en outcome *68*
2.2 Tonische activiteit van het autonome zenuwstelsel *69*
2.3 Fasische activiteit van het autonome zenuwstelsel *72*
2.4 Auditieve, somatosensorische en visuele Evoked Potentials *74*
2.5 Mismatch Negativity *77*
2.6 Event related potentials (P3 en N2) *79*
3. Conclusie *81*
4. Literatuur *82*

Gevolgen voor familieleden en effecten van begeleiding *84*
1. Probleemstelling *84*
1.1 Situatiebeschrijving *84*
1.2 Gevolgen voor familieleden *85*
1.3 Familiebegeleiding binnen VIN-programma *85*
2. Onderzoek *86*
2.1 Onderzoek 1997 *86*
2.2 Onderzoek naar de relatie coping en gedrag *88*
2.3 Onderzoek naar de ervaren kwaliteit van leven *90*
2.4 Inschatting door familie van mate van benodigde hulp *92*
3. Conclusie *93*
4. Literatuur *94*

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen *98*
1. Samenvatting *98*
1.1 Doel onderzoek *98*
1.2 Onderzoeksmethode *98*
1.3 Ethische aspecten *98*
1.4 Incidentie *99*
1.5 Diagnostiek en prognostiek *99*
1.6 Herstelverloop *99*
1.7 Langetermijn outcome en kwaliteit van leven *100*
1.8 Familie *100*
1.9 Volwassenen *101*
1.10 Discussie en algehele conclusie *101*
2. Conclusies *102*
3. Aanbevelingen *103*

Bijlagen
Bijlage 1. Behandelprogramma *105*
Bijlage 2. Overzicht fondsen en financiering *108*
Bijlage 3. Overzicht scripties *109*
Bijlage 4. Patiëntgegevens prospectief cohort *110*

Opzet en uitvoering onderzoeksproject VIN

1. Inleiding

De problematiek van mensen die langdurig (meer dan één maand) buiten bewustzijn verkeren ten gevolge van ernstig hersenletsel is van grote betekenis voor alle betrokkenen, familie zowel als behandelaars. In veel gevallen is niet duidelijk waarom de hersenen niet in staat zijn zodanig te functioneren dat de patiënt 'bereikt' kan worden. Ontbrekende kennis over het complexe brein en het gebrek aan mogelijkheden om dat brein tot in de kleinste details te onderzoeken, hebben geleid tot het formuleren van uiteenlopende theorieën en gedachten, zowel door professionals als door het grote publiek, over mensen in een bewusteloze toestand na ernstig hersenletsel. Dit had als gevolg dat er opvattingen bestaan over wat "coma-patiënten" wel en niet ervaren, over de mogelijkheden tot herstel en de weg waarlangs dat zou moeten plaatsvinden, en over de rol die familie wel of niet zou moeten spelen, die niet gestoeld zijn op wetenschappelijke bevindingen.

In de afgelopen vijftien tot twintig jaar zijn de kennis over en inzichten in het functioneren van de hersenen, de mogelijkheden tot herstel en de behandelmogelijkheden revolutionair veranderd. In de periode daarvoor was het uitgangspunt dat de herstelmogelijkheden zich beperkten tot de verbindingsplaatsen tussen neuronen, maar dat er geen sprake is van 'echt' herstel. Inmiddels is duidelijk dat de totale infrastructuur van de hersenen kan veranderen, onder andere als herstelproces na letsel. Campbell Teskey stelt in 2001: "*More recently we have learned that synaptic potentiation or depression can take place on millisecond scales, that synapses can be added or pruned on hourly time scales, that dendritic arborizations can grow or regress over several hours, and that new neurons can be added or deleted over days*"[26]. Dit vindt plaats in reactie op de omgeving. Dat de hersenen voortdurend voorzien worden van nieuwe neuronen is een feit dat nog niet bij iedereen bekend is, en voorzover wel bekend nog niet door iedereen wordt onderschreven. Vooralsnog is ook nog zeer onduidelijk op welke manier dit proces van buiten af beïnvloed kan worden.

1.1 Achtergrond van het ontstaan van het behandelprogramma Vroege Intensieve Neurorevalidatie (VIN) en van het onderzoeksproject

Midden jaren '80 in de vorige eeuw werd het toenmalige kinderrevalidatiecentrum "Charlotte Oord" gedwongen zich te bezinnen op de hulpverlening die werd geboden. Het centrum beschikte over een grote kliniek, die ten gevolge van de inmiddels veranderde inzichten over revalidatie (van centraal naar regionaal, zoveel mogelijk vanuit de thuissituatie) langzaam maar zeker leeg liep. Mede daardoor werd (tijdelijk) de zorg overgenomen over een groep zeer ernstig gehandicapte kinderen die tot dan in een regionaal verpleeghuis verbleven. Een deel van hen was in die toestand geraakt ten gevolge van een hersenletsel door ongeval of ziekte. Al voordat de groep daadwerkelijk werd overgenomen, werden door ziekenhuizen dergelijke patiënten aangemeld. Voor de medewerkers in het revalidatiecentrum was dit een onbekende patiëntengroep. Steeds opnieuw kwam de vraag op hoe je patiënten moest behandelen die niet communiceren en geen opdrachten uitvoeren. Daar bovenop kwam een klemmende vraag van de ouders van die kinderen om actief te behandelen. Immers, "dit is toch een revalidatiecentrum", aldus één van de betrokken ouders. Ook uit contacten met de patiëntenvereniging (aanvankelijk de "Comavereniging Nederland", later de vereniging "Cerebraal") bleek dat er grote behoefte bestond aan adequate behandel-programma's voor mensen in een bewusteloze toestand. Dit werd ook duidelijk door de vele publiciteit rondom de situatie van mensen in een vegetatieve toestand, waarbij beslissingen genomen werden over het al dan niet staken van de behandeling, met overlijden als uiteindelijk gevolg (zie o.a. Lavrijsen[18]). Wel vond (en vindt) er in die publiciteit ook regelmatig discussie plaats over de veronderstelde kwaliteit van leven van mensen met ernstig hersenletsel. Zowel met betrekking tot mensen in een blijvend vegetatieve toestand, als van mensen die weliswaar weer bewust zijn, maar blijvend ernstig gehandicapt door het leven gaan[20]. Ook worden er vraagtekens geplaatst worden bij de ervaren kwaliteit van leven van familieleden indien het uiteindelijke resultaat van behandelingen is, dat een patiënt ernstig gehandicapt blijft en een leven lang voor ieder aspect van het dagelijkse leven afhankelijk is van zijn omgeving [15].

Een en ander leidde in Charlotte Oord tot de ontwikkeling van een kortdurend behandelprogramma voor kinderen in een bewusteloze toestand, genaamd: "stimuleringsprogramma coma-patiënten" (nu: "*Vroege Intensieve Neurorevalidatie (VIN) voor kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand na ernstig hersenletsel*"), dat vanaf december 1987 wordt uitgevoerd. Een beschrijving van het programma in zijn huidige vorm is opgenomen in bijlage 1.

Het doel van dat programma was om in een relatief korte tijd maximale voorwaarden te scheppen om neurologisch herstel mogelijk te maken. Dit diende op een zodanige wijze te gebeuren dat het bij uitblijvend

herstel van het bewustzijn voor alle betrokkenen (vooral ook de familie) duidelijk zou zijn dat er geen reële uitzichten meer zijn voor enig herstel.

Het relatief snelle en goede herstel dat de eerste behandelde patiënten doormaakten, de toevallige publiciteit die dit kreeg, en de ondersteuning door een aantal externe deskundigen tijdens een door Charlotte Oord in 1988 georganiseerd symposium over niet-aangeboren hersenletsel, hadden als gevolg dat het programma enthousiast werd voortgezet en in de loop der jaren patiënten werden aangemeld vanuit het hele land.

Van het begin af aan werd de noodzaak onderkend de effecten en de meerwaarde van het behandelprogramma door middel van onderzoek te onderbouwen.
Al in 1989 werd een begin gemaakt met het opzetten van wetenschappelijk onderzoek. Echter, onvoldoende toegang tot financiële middelen, in combinatie met de vereiste complexiteit van de onderzoeksopzet, leidde ertoe dat het tot 1997 duurde voordat daadwerkelijk met het opzetten van een volwaardig effectonderzoek gestart kon worden. Dit werd mede op gang gebracht, doordat ten gevolge van de overgang naar Revalidatiecentrum Leijpark (RCL) de vraag opkwam bij het Ministerie van VWS en zorgverzekeraars of een dergelijk programma wel behoort tot het aanbod (en de financieringssystematiek) van een revalidatiecentrum. Na overleg hierover werd afgesproken dat RCL gedurende drie (3) jaar de tijd kreeg om onderzoek uit te voeren naar het effect van het VIN-programma. Voor de financiering van dat onderzoek diende RCL zelf middelen te vinden. Mede dankzij de inspanningen van enkele media en van de Hersenstichting, en vooral dankzij een grote bijdrage van een particulier, lukte het om de benodigde gelden voor die periode te verkrijgen. Bij de overgang van Charlotte Oord naar RCL in 1998 is het onderzoek van start gegaan.
De veronderstelling dat het mogelijk moest zijn om in de afgesproken periode het onderzoek op te zetten en uit te voeren bleek al snel onjuist. Het grootste deel van een al eerder ingezet retrospectief dossieronderzoek kon wel worden uitgevoerd, maar de rest van de tijd ging op aan het uitwerken van alle vastgestelde onderzoeksdelen, het zoeken van financiering en het verkrijgen van toestemming voor vervolgonderzoek. Uiteindelijk is in januari 2001 het onderhavige onderzoeksproject van start gegaan voor een periode van vier (4) jaar.
Vanaf het begin werd onder meer door de begeleidingscommissie de vraag gesteld om een controlegroep-onderzoek uit te voeren, wat om ethische en methodologische redenen niet in de onderzoeksopzet was meegenomen. Toen bleek dat door veranderde regelgeving er wel een kans van slagen was, werd besloten om alsnog een controlegroep onderzoek op te zetten. Dit leidde in 2004 tot de goedkeuring van het betreffende onderzoeksvoorstel. Het totale project werd daarmee met nog een jaar verlengd. Hiervoor is een extra subsidie aangevraagd en verkregen bij alle subsidiënten van het onderzoek .

1.2 Wetenschappelijke onderbouwing

De opzet van het behandelprogramma is mede gebaseerd op toenmalige internationale kennis en ontwikkelingen[4,16,23,30]. In de daaropvolgende jaren is er vanuit verschillende landen regelmatig gepubliceerd over min of meer vergelijkbare behandelprogramma's, zonder dat daarbij overtuigend het effect kon worden aangetoond[13]. Gray toonde wel aan dat mensen die weinig herstel vertonen binnen een regulier revalidatieprogramma, alsnog baat lijken te hebben bij een intensief programma waarbij rekening wordt gehouden met langzame veranderingen[14]. Hij geeft aan dat alleen binnen een multicenter onderzoek de mogelijkheid bestaat om een eventueel effect van een intensief behandelprogramma aan te tonen. In 1999 bleek uit een systematische review dat er geen randomized controlled trials en zelfs geen vergelijkende studies zijn gedaan naar het effect van vroege intensieve revalidatie bij kinderen en adolescenten[1]. Recent kwamen ook Lombardi et al. in een Cochrane review tot de conclusie dat er tot nu toe geen adequate onderzoeken zijn uitgevoerd om iets te kunnen zeggen over effect van sensorische stimulering op het herstel van het bewustzijn[19]. Uit contacten op een internationaal congres in 2004 blijkt dat desalniettemin in diverse landen (Spanje, Italië, Engeland) soortgelijke behandelprogramma's als het VIN-programma worden uitgevoerd. Eén van de Cochrane-reviewers, De Tanti, pleitte in zijn bijdrage aan het congres óók voor een multicenter onderzoek in de verschillende landen[3].
Het feit dat er tot nu toe nog geen onderzoeken zijn gepubliceerd waaruit het effect van een dergelijk behandelprogramma onomstotelijk blijkt, heeft met een aantal factoren te maken. De belangrijkste is de eis die wordt gesteld aan het 'niveau' van wetenschappelijk onderzoek in de geneeskunde in termen van Evidence Based Medicine (EBM)[2,11]. Een 'double-blind randomized controlled study' is niet uitvoerbaar op een multidisciplinair behandelprogramma dat uit veel onderdelen bestaat en waarin de veronderstelde samenhang tussen die onderdelen een belangrijk kenmerk van de behandeling vormen[28].
Daarnaast blijkt het aantal patiënten dat voor zo'n programma in aanmerking komt dermate klein te zijn (dit rapport) dat er vele jaren overheen gaan voordat de onderzoeksgroepen voldoende groot zouden zijn. Dan nog zal men afhankelijk zijn van de medewerking van meerdere ziekenhuizen en revalidatie-instellingen, wat ten koste kan gaan van de betrouwbaarheid en in ieder geval zoveel rompslomp met zich mee zou brengen, dat

het niet of nauwelijks uitvoerbaar zou zijn. Een volgende factor die het doen van onderzoek bemoeilijkt is het feit dat effecten van behandeling op veel manieren gemeten kunnen worden: in termen van wel of niet overleven, van kosten, van mate van zelfstandigheid, van kwaliteit van leven, van tevredenheid, etc. Voor ieder aspect zou apart onderzoek noodzakelijk zijn, wat niet doenlijk is. Tenslotte is het doen van langetermijn onderzoek bij kinderen extra moeilijk, vanwege de ontwikkeling die kinderen doormaken na het oplopen van een hersenletsel.

Wellicht het allerbelangrijkste probleem is het feit dat de te onderzoeken patiënten wilsonbekwaam zijn waardoor het geven van toestemming door een naast familielid dient te geschieden. De vraag is of het ethisch verantwoord is dat te vragen als er sprake is van een onderzoeksopzet waarin sommige mensen wél behandeld worden en ander niet.
Een en ander betekent dat het medisch handelen bij kinderen en jongeren met ernstig hersenletsel (in welke fase dan ook) **niet** gebaseerd is op adequaat onderzoek[25]. Het is dan ook van het grootste belang dat het VIN-programma zo goed mogelijk geëvalueerd wordt, waarbij steeds gestreefd zal moeten worden naar het hoogst haalbare niveau van onderzoeksmethodiek. Whyte pleitte recent voor het opwaarderen van beschrijvende studies als er sprake is van onderzoek van het effect van complexe revalidatieprogramma's[28,29]. Noodzakelijk is dan wel dat alle belangrijke karakteristieken van de patiënten, van het behandelprogramma, van de outcomematen en van het onderzoeksdesign gedetailleerd worden beschreven. Whyte gaf aan dat zonodig meetinstrumenten ontwikkeld dienen te worden waarmee het beoogde resultaat van de behandeling kan worden vastgesteld. Tenslotte benadrukte hij het belang van het theoretisch onderbouwen van de te evalueren behandelingen.

In dit onderzoeksproject is steeds gezocht naar het hoogst mogelijke niveau van onderzoek, binnen de beperkingen van de feitelijke situatie: de beschikbare tijd en middelen, het ontbreken van de mogelijkheid om patiënten at random toe te wijzen aan het VIN-programma dan wel een reguliere setting, het geringe aantal patiënten dat per jaar opgenomen kon worden, en de klinische situatie, waarbinnen een grote variatie aan patiënten werd geïncludeerd. Ook is steeds gestreefd te voldoen aan datgene wat Whyte recent nogmaals formuleerde[29]: het zo gedetailleerd mogelijk beschrijven van alle belangrijke gegevens.
Daarmee voldoet dit onderzoeksproject aan de hoogst mogelijke eisen die op dit moment aan dit type onderzoek gesteld kunnen worden.

1.3 Vraagstelling

De onderzoeksvraag die in 2000 is geformuleerd, luidt:
Wat zijn de effecten van het behandelprogramma "Vroege intensieve neurorevalidatie bij kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand" op het herstelverloop en de uiteindelijke outcome in termen van bewustzijnsniveau, van functionele mogelijkheden en van kwaliteit van leven; en wat zijn de effecten bij familieleden in termen van verwerking en kwaliteit van leven?
Welke rol spelen ethische aspecten bij het maken van keuzes met betrekking tot het starten met behandelingen en met betrekking tot de aard, inhoud, intensiteit en duur van de behandelingen?
Met betrekking tot de verschillende hieronder uitgewerkte onderdelen van het onderzoek, zijn meer precieze vraagstellingen geformuleerd.
De vraagstelling is in 2004 uitgebreid met de vraagstelling uit het controlegroeponderzoek, die luidt: *Wat is op langere termijn (tussen 24 en 54 maanden) na het ontstaan van traumatisch hersenletsel het verschil in outcome met betrekking tot het bewustzijnsniveau en het globaal niveau van functioneren tussen WEL in RCL behandelde patiënten enerzijds en vergelijkbare NIET in RCL behandelde patiënten anderzijds.*

1.4 Plan van aanpak

Het onderzoek is oorspronkelijk opgedeeld in zes onderdelen, die nauw samenhangen, maar die separaat zouden worden uitgewerkt. Het onderzoeksproject kreeg als roepnaam: Project Vegetatief-LaagBewust, Niet-Aangeboren Hersenletsel (VLB-NAH.)
De onderdelen zijn:

- Een uitgebreid literatuuroverzicht
- Een retrospectief cohort outcomeonderzoek
- Een prospectief cohort outcomeonderzoek
- Een neurofysiologisch onderzoek
- Een medisch-ethische beschouwing en onderzoek
- Een onderzoek bij naastbetrokkenen.

Door ook een ethisch hoofdstuk in het onderzoek op te nemen wordt voldaan aan de eisen die door de Raad voor de Volksgezondheid in 1999 werden gesteld ten aanzien van bij het ministerie in te dienen voorstellen voor wetgeving en beleid[21].
In de loop van 2001 is een zevende onderdeel toegevoegd: een controlegroeponderzoek.

Op 9 juni 2000 is een verzoek ter medisch-ethische toetsing, voorzien van het onderzoeksprotocol, verstuurd naar de Medisch-Ethische Toetsingscommissie voor Onderzoek bij Patiënten en Proefpersonen (METOPP) te Tilburg. Op 9 augustus 2000 is goedkeuring voor het gehele project verleend, waarna op 10 november 2000, op 21 maart 2002 en op 28 augustus 2002 goedkeuring is verleend tot het aanbrengen van wijzigingen.

Op 16 juli 2004 werd het protocol van het controlegroeponderzoek verstuurd naar de METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg. Op 22 september 2004 werd de goedkeuring ontvangen ter uitvoering van het controlegroeponderzoek, waarna aan 23 ziekenhuizen het verzoek is gestuurd om een verklaring van lokale uitvoerbaarheid af te geven. Op 19 oktober 2005 is de laatste toestemmingsverklaring daadwerkelijk afgegeven.

1.4.1 Organisatie

Het onderzoekproject is binnen het RCL ingebed als een zelfstandig project onder leiding van een projectleider die verantwoording aflegt aan de sectormanager Revalidatie en de Raad van Bestuur.

Bij de opzet van het onderzoek is samenwerking gezocht met de Universiteit van Tilburg (UvT), waarmee op 15-12-2000 een samenwerkingsconvenant is gesloten.
Twee onderzoekers zullen promoveren op dit onderzoek. Zij worden in dat proces begeleid door hun (co-)promotoren.

Het project werd inhoudelijk begeleid door een begeleidingscommissie bestaande uit:

- Dhr. H. van Daal, namens de patiëntenvereniging Cerebraal
- Mevr. Drs. P.L. Hoenderdaal, revalidatiearts
- Dr. J.C.M. Lavrijsen, verpleeghuisarts en hoofd vervolgopleiding tot verpleeghuisarts, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen
- Dr. A.I.R. Maas, neurochirurg, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Prof. Dr. A.J.H. Prevo, (emeritus) hoogleraar revalidatiegeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Drs. H. Stroink, ontwikkelingsneuroloog, St.Elisabeth Ziekenhuis Tilburg
- Prof. Dr. A.J.J.M. Vingerhoets, hoogleraar gezondheidspsychologie, Universiteit van Tilburg
- Prof. Dr. H. van der Vlugt, hoogleraar neuropsychologie, Universiteit van Tilburg

1.4.2 Financiering

Het onderzoeksproject is volledig gefinancierd uit externe middelen. Zie bijlage 2 voor een overzicht van de fondsen en de bedragen.

2. Procesverslag

2.1 Personele inzet

Het project werd uitgevoerd door één fulltime onderzoeker (mevr. drs. Viona Wijnen) en één parttime onderzoeker (drs. Henk Eilander) die daarnaast als projectleider fungeerde. Het project werd ondersteund door een parttime onderzoeksmedewerker (in volgorde van aanstelling: mevr. drs. Sylvia Melisse, mevr. drs. Yvonne Schuttelaars, mevr. Susan Chin-A-Pauw, en mevr. drs. Matagne Heutink). Daarnaast zijn, onder begeleiding van de onderzoekers, binnen verschillende projectonderdelen in totaal 15 studenten psychologie (zowel van de UvT als van de Radboud Universiteit Nijmegen) betrokken geweest, die gedurende een deel van de totale periode participeerden in één van de onderzoeksonderdelen. De uitkomsten van deze deelonderzoeken zijn of worden verwerkt in de hoofdstukken van dit rapport of in de artikelen en worden in dit rapport niet separaat weergegeven. De scripties zijn opvraagbaar (zie bijlage 3 voor een overzicht).
Bij de uitvoering van het onderzoek is een voortdurend beroep gedaan op medewerkers van behandelunit 6: het Klinisch Revalidatie Team, voor het aanleveren van informatie en het uitvoeren van de patiëntenplanning.

2.2 Uitvoering onderzoeksonderdelen

2.2.1 Theoretische achtergrond

In de loop van de onderzoeksperiode is veel literatuur verzameld en met behulp van een elektronische reference manager (Endnote) in een bestand opgenomen. Het bestand bevat momenteel ruim 5000 verwijzingen.
De onderzoekers verwerken de literatuur in de artikelen die zijn en worden gepubliceerd.
Ten behoeve van deze eindrapportage is een samenvatting van relevante literatuurgegevens uitgewerkt en opgenomen als separaat hoofdstuk.

2.2.2 Medisch-ethische beschouwing en onderzoek

In dit kader heeft de projectleider in 2004 in Rome actief deelgenomen aan een congres getiteld: “Life-sustaining treatments and Vegetative State: scientific advances and ethical dilemmas”. Tevens is in oktober 2004 samen met het behandelteam een studiemiddag gehouden over de ethische aspecten van het behandelprogramma. In verband met de extra benodigde werkzaamheden om het controlegroeponderzoek op te zetten is er van afgezien om een onderzoek uit te werken over de ethische aspecten. Wel is ten behoeve van dit eindrapport een hoofdstuk geschreven over de ethische aspecten, waarin ook resultaten zijn verwerkt van het onderzoek naar de ervaren kwaliteit van leven.

2.2.3 Retrospectief cohort outcomeonderzoek

Het retrospectief outcomeonderzoek bestaat uit een aantal delen: een dossieronderzoek, een onderzoek naar het niveau van functioneren op lange termijn, en een lange termijn neuropsychologisch onderzoek. Dit onderzoek heeft betrekking op alle 145 patiënten die tussen december 1987 en januari 2001 in het VIN-programma werden opgenomen.

Al in de vorige onderzoeksperiode is een deel van dit onderzoek uitgevoerd. In het bijzonder is het dossieronderzoek gedaan en een deel van het onderzoek naar niveau van functioneren op lange termijn.
Alle delen zijn uitgevoerd. Er is inmiddels één artikel over gepubliceerd in Brain Injury[10]. Een tweede artikel is in revisie en zal binnenkort ook aan Brain Injury worden aangeboden.
Er zijn over het retrospectief outcomeonderzoek twee presentaties gehouden in 2001 en 2003 op internationale congressen van de International Brain Injury Association (IBIA)[6]. Er zijn 3 afstudeerscripties over geschreven (zie bijlage 3, scripties 6,7,13).

2.2.4 Prospectief cohort outcomeonderzoek

Binnen het prospectief cohort outcomeonderzoek zijn alle patiënten geïncludeerd, die tussen januari 2001 en september 2003 werden aangemeld en waarvan een naast familielid toestemming verleende om te participeren. In totaal 4 patiënten werden uiteindelijk niet opgenomen, en enkele jonge patiënten konden slechts gedeeltelijk in het onderzoek participeren. Van 1 patiënt werd geen toestemming verkregen. In totaal 44 patiënten hebben grotendeels aan alle belangrijke metingen meegedaan. Het merendeel van deze patiënten is meerdere keren wekelijks onderzocht, zowel voorafgaande aan als tijdens de opname in het RCL, als wel één of meerdere keren na ontslag uit het behandelprogramma.

Binnen de kliniek en binnen het onderzoek wordt gebruik gemaakt van een indelingsschema van bewustzijnstoestanden. Daarmee wordt het bewustzijnsniveau van de patiënten vastgesteld. De vraag was echter in hoeverre een dergelijke 'schaal' voldoet aan de noodzakelijke psychometrische kwalificaties. Om die vraag te beantwoorden is een extra onderzoeksdeel uitgevoerd, waarbij drie externe beoordelaars betrokken waren (twee leden van de begeleidingscommissie en een arts-assistent revalidatie). Dit onderzoek leidde tot de presentatie van de PALOC-s: de Post-Acute Level of Consciousness scale. Er is een Nederlandstalig artikel verschenen[31] en er is een Engelstalig artikel in voorbereiding. Er is een presentatie over gehouden op het laatst gehouden internationale congres in 2005 van de IBIA[7]. Er zijn twee afstudeerscripties over geschreven (zie bijlage 3, scripties 14,15).
Binnen het outcomeonderzoek was een belangrijke vraag in hoeverre de kwaliteit van leven van ex-patiënten en hun familie aangedaan is. Bij de voorbereiding van dat onderzoeksdeel bleek dat er geen adequate schaal beschikbaar was waarin de specifieke aspecten van de problematiek van ernstig hersenletsel opgenomen waren. Om die reden is een schaal, die ontwikkeld is in Frankrijk, vertaald en gevalideerd voor Nederland. Om voldoende respondenten te verkrijgen is hierbij samengewerkt met het Revalidatiecentrum Groot Klimmendaal te Arnhem. Er zijn twee afstudeerscripties over geschreven (zie bijlage 3, scripties 11,12) en er zijn twee posters gepresenteerd[5,12]. Een deel van de resultaten van dit onderzoeksdeel is in dit rapport verwerkt in het hoofdstuk over de ethische aspecten. Er zal nog een artikel over geschreven worden.

Het grootste deel van het prospectief outcome-onderzoek is in 2003 afgerond. Over de uitkomsten daarvan zijn twee presentaties gehouden op internationale congressen (in 2004 in Rome op een congres over ethische problematiek van mensen in een vegetatieve toestand en in 2005 op het laatst gehouden congres van de IBIA[8,9]). In het kader van het controlegroeponderzoek zijn recent gegevens verzameld over de lange termijn outcome van een groot deel van het cohort (alle patiënten met een traumatisch letsel). Bij de uiteindelijke afronding in de vorm van een nog te schrijven artikel worden deze gegevens opgenomen. In dit rapport zijn de resultaten verwerkt in het inhoudelijke verslag van het prospectief outcome-onderzoek.
Er is een afstudeerscriptie geschreven over de prognostische betekenis van het maken van bewegingen door patiënten in de eerste fase van herstel (zie bijlage 3, scriptie 9).

2.2.5 Controlegroeponderzoek

Voor een vergelijkend effectonderzoek is het design van een gerandomiseerd prospectief onderzoek de eerste keus. Maar zoals in veel ander onderzoek op het gebied van 'behavioural medicine'[22] is het om methodologische en ethische redenen niet mogelijk om op een adequate manier een controlegroep te formeren. Bij de opzet van dit onderzoeksproject in 1998 werd dan ook uitgesloten dat een controlegroep gevormd kon worden. Het ontbreken van een controlegroep werd echter als een belangrijke tekortkoming in de opzet van het totale onderzoeksproject beschouwd en is in de afgelopen jaren meerdere malen een belangrijk discussiepunt geweest.
De op één na beste optie was het creëren van een vergelijkbare controlegroep op basis van retrospectief verkregen dossiergegevens. Ook dat was tot nu toe niet mogelijk.

Eind 1999 zijn er, verspreid over Nederland, tien Traumacentra aangewezen, met als taak de registratie van en de geneeskundige zorg voor mensen, die met een trauma op de spoedeisende hulp worden opgenomen, te verbeteren[27]. De tien Traumacentra zijn gekoppeld aan alle grote ziekenhuizen met een bovenregionale traumafunctie. In de systematiek van de Traumacentra wordt alle informatie over de patiënt

verzameld, die vanuit het oogpunt van minimale kwaliteitszorg en vanuit het oogpunt van ketensamenwerking noodzakelijk wordt geacht. Dit bood een mogelijkheid om op een verantwoorde wijze een retrospectieve controlegroep samen te stellen.
Op basis van deze informatie is in 2002 in overleg met de begeleidingscommissie en externe deskundigen vastgesteld dat er een mogelijkheid zou kunnen zijn om retrospectief een controlegroep samen te stellen. Besloten werd om alsnog een controlegroeponderzoek aan het totale onderzoeksproject toe te voegen.

Vanwege het grote belang van het controlegroep-onderzoek, vanwege de complexe en tijdrovende procedures om tot uitvoering te kunnen overgaan en vanwege het feit dat over deze procesgang nog niet elders is gerapporteerd, wordt in dit procesverslag de gang van zaken bij de uitvoering van het controlegroep-onderzoek uitgebreider beschreven dan de procesgang van de andere onderzoeksonderdelen.

Als eerste zijn in mei 2003 de tien Traumacentra aange-schreven met de vraag of er een registratie werd bijgehouden, die zover gevorderd was dat het mogelijk zou zijn om patiënten te identificeren, die vanaf 1 januari 2000 met een ernstig neurotrauma waren binnengekomen op de spoedeisende hulp van de ziekenhuizen in de regio van het betreffende Trauma-centrum. Daarbij is tevens nagevraagd of alle gegevens werden geregistreerd waarin de controlegroep moet overeenkomen met de behandelde groep (de inclusiecriteria, zie hoofdstuk controlegroeponderzoek). In september 2003 waren alle vragenlijsten retour ontvangen van de Traumacentra. Vijf Traumacentra bleken vanaf 2000 een volledige registratie bij te houden. Vier Traumacentra hielden een registratie bij, maar deze was nog niet volledig, of er werd nog niet voor alle ziekenhuizen in de regio geregistreerd. Eén Traumacentrum hield nog geen registratie bij en zou dit pas vanaf januari 2004 gaan doen.
In oktober 2003 is via de tien Traumacentra nagegaan in welke ziekenhuizen binnen de regio/werkgebied van het betreffende Traumacentrum, kinderen en jongeren met ernstig hersenletsel (gedefinieerd als een Glasgow Coma Scale score van acht of lager bij binnenkomst op de spoedeisende hulp) opgenomen worden. In november was van negen Traumacentra bericht om welke ziekenhuizen het gaat. Eén Traumacentrum gaf aan niet aan ons verzoek te kunnen voldoen, omdat er een afspraak met de deelnemende ziekenhuizen was gemaakt dat de geregistreerde traumagegevens zeer vertrouwelijk zouden worden behandeld. Voor deze regio is nagegaan uit welke ziekenhuizen patiënten in het VIN-programma opgenomen waren geweest. In overleg met een specialist uit deze regio is bepaald welke ziekenhuizen in aanmerking komen. Uiteindelijk kwamen 24 ziekenhuizen in aanmerking voor deelname.

Na consultatie van een Medisch-Ethische Toetsings-commissie (METC) werd er van uitgegaan dat de WMO niet van toepassing zou zijn, zodat de Gedragscode Gezondheidsonderzoek van de Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV)[24] gevolgd moest worden. De projectaanvraag is d.d. 27 oktober 2003 voorgelegd aan de METC's van de ziekenhuizen waar mensen met een ernstig hersenletsel worden opgenomen. Van enkele METC's werd de reactie ontvangen dat er in de opzet van het onderzoek sprake was van juridische belemmeringen met betrekking tot het beschikbaar krijgen van persoonsgegevens. Aan alle METC's is vervolgens in november 2003 verzocht de onderzoeksaanvraag niet in behandeling te nemen, maar aan te houden tot nader bericht. In de loop van november en december werd na overleg met de begeleidingscommissie en een jurist die gespecialiseerd is in privacywetgeving, vastgesteld dat onderdelen van het controlegroeponderzoek anders moesten worden uitgevoerd dan in het projectvoorstel van 27 oktober 2003 was geformuleerd. In december 2003 kon aan de METC's gemeld worden dat de onderzoeksaanvraag d.d. 27 oktober 2003 als niet verzonden beschouwd diende te worden.

In een extra bijeenkomst van de begeleidings-commissie in december 2003 werd besproken op welke wijze de gerezen belemmeringen opgelost konden worden. Ook hierover is nader overleg gevoerd met de jurist. Daaruit werd duidelijk dat de oorspronkelijk geplande datum van afronding van dit onderzoeksdeel (1-1-2005) niet gehaald kon worden. De begeleidings-commissie voorzag een vertraging in het hele proces van ongeveer één jaar. Om dat mogelijk te maken is extra financiering gezocht en gevonden (zie eerder in dit hoofdstuk).

Begin 2004 is de onderzoeksaanvraag herschreven. De belangrijkste wijzigingen in het onderzoeksvoorstel betreffen de wijze waarop de steekproefselectie kon worden uitgevoerd. Dit bleek niet mogelijk via de databestanden van de Traumacentra, zonder dat de ziekenhuizen waar de patiënten opgenomen zijn geweest, daarbij betrokken waren. In alle in aanmerking komende ziekenhuizen diende een specialist gevonden te worden die de verantwoordelijkheid van de steekproefselectie en het aanschrijven van patiënten op zich wilde nemen. Ook is er discussie geweest over het wel of niet vragen van toestemming aan de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger om de klinische statussen in te zien. De wettekst is voor meerdere uitleg vatbaar en in overleg met de jurist is op basis van onderstaande de procedure vastgesteld. Artikel 7: 458, lid 2, sub a, van het Burgerlijk Wetboek (waarin de Wet

op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst is opgenomen) staat het individuele hulpverleners en ziekenhuizen toe om, onder voorwaarden, zonder toestemming van de patiënt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek inzage in patiëntendossiers te verlenen. Die voorwaarden omvatten onder andere dat er waarborgen zijn getroffen ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de patiënt. Toestemming vragen voor deze fase van het onderzoek (het trekken van de juiste steekproef) is in redelijkheid niet mogelijk omdat er aan een zeer groot aantal mensen om toestemming zou moeten worden gevraagd, die uiteindelijk niet aan het onderzoek deelnemen. De confrontatie met de ziekenhuisopname en de mogelijk gevolgen daarvan, in combinatie met het idee dat er behandelprogramma's bestaan die wellicht een bijdrage kunnen leveren aan herstel, zonder dat men daarvoor in aanmerking heeft kunnen komen, zou kunnen leiden tot onnodige psychische schade. Ook in artikel 6.1.c van de Gedragscode Gezondheidsonderzoek[24], die van toepassing is op onderzoekers, wordt aangegeven dat in dat geval 'direct identificerende persoonsgegevens' kunnen worden verkregen zonder toestemming van betrokkene, omdat anders aan een veel groter aantal personen de vraag om toestemming zou moeten voorgelegd dan voor het trekken van de juiste steekproef noodzakelijk is. Aan alle voorwaarden uit de Gedragscode Gezondheidsonderzoek (artikel 6.2 en 6.3) werd voldaan, waarmee de uitvoering van het onderzoek er in voorzag dat de persoonlijke levenssfeer van patiënten werd gewaarborgd.

Na consultatie van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) bleek op 27 mei 2004 de procedure voor het verkrijgen van goedkeuring niet juist te zijn, omdat de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) wél van toepassing bleek te zijn. Aangezien binnen het onderzoek alleen volwassen, wilsbekwame personen telefonisch geïnterviewd worden, kon dit onderzoek, in tegenstelling tot wat eerder werd gedacht, door één lokale METC worden getoetst. Ook werd duidelijk dat per 1 mei 2004 de CCMO Richtlijn Externe Toetsing van kracht is. Daarin wordt aangegeven dat, voordat tot werkelijk onderzoek overgegaan kan worden, een 'verklaring van lokale uitvoerbaarheid' moet worden afgegeven door of namens de Directie, respectievelijk de Raad van Bestuur (RvB) van alle ziekenhuizen die aan het onderzoek deelnemen. Tevens is de Wet op de Geneeskundige Behandelings- overeenkomst (WGBO) van toepassing. Teneinde aan alle wettelijke bepalingen te kunnen voldoen, is het onderzoek toen vormgegeven aan de hand van de Gedragscode Gezondheidsonderzoek van de Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV)[24].

In juni 2004 werd een onafhankelijk arts (WMO, artikel 9) bereid gevonden, tot wie de patiënten zich kunnen wenden voor het verkrijgen van onafhankelijke inlichtingen en advies betreffende het onderzoek. Vervolgens is het onderzoeksprotocol op 16 juli 2004 ingediend bij de hoofdtoetser, de METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis. Op 7 september is hierop een reactie van de METC gekomen. Hierop volgde het herformuleren van een klein gedeelte van de aanvraag en het opnieuw indienen op 20 september 2004. Op 22 september 2004 is het positieve oordeel ontvangen en de goedkeuring verkregen voor dit onderzoek in het St. Elisabeth Ziekenhuis. Tevens is op die datum ontheffing verleend van de verplichting om voor dit onderzoek een verzekering af te sluiten, aangezien het onderzoek naar zijn aard voor de patiënt zonder enig risico is.

De METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis heeft vervolgens aan de RvB van de overige 22 ziekenhuizen verzocht de verklaring van lokale uitvoerbaarheid af te geven, nadat een specialist (lokale onderzoeker) in deze ziekenhuizen bereid was gevonden mee te werken. Na diverse gesprekken, telefoontjes, e-mailtjes en brieven werd in 23 van de 24 ziekenhuizen een neuroloog (19),een neurochirurg (3) of een revalidatiearts (1) bereid gevonden om mee te werken aan dit onderzoek.
De METC's van de betreffende ziekenhuizen werden door de RvB om een advies aangaande de lokale uitvoerbaarheid gevraagd en gingen het onderzoeksprotocol vervolgens vaak uitgebreid toetsen. In de academisch ziekenhuizen werd vaak nog een extra commissie ingeschakeld (bijvoorbeeld de Commissie Medische Ethiek of Commissie Wetenschappelijk Onderzoek) om het protocol mede te beoordelen. Ook dienden veel extra formulieren in veelvoud te worden ingevuld (vaak voor elk ziekenhuis specifieke formulieren met strikte eisen ten aanzien van de opmaak). Omdat deze formulieren vaak door de lokale onderzoeker moesten worden ingevuld, liet dit vaak erg lang op zich wachten en vergde veel inspanningen om uiteindelijk te verkrijgen. Daarna was het wachten op een reactie van de METC of RvB. Enkele METC's wilden nog wijzigingen in het protocol aangebracht zien, terwijl dat na goedkeuring van de hoofdtoetser niet meer toegestaan is. Soms bleef het verzoek om een 'verklaring van lokale uitvoerbaarheid' lang bij een METC liggen omdat de communicatielijnen niet adequaat werden gevolgd. Vaak werd binnen een ziekenhuis uitsluitend gecommuniceerd met de lokale onderzoeker en werd de projectleider niet geïnformeerd door de METC of door de lokale onderzoeker.
De CCMO houdt 6 weken aan voor de termijn waarin de 'verklaring van lokale uitvoerbaarheid' moet worden afgegeven. Doordat er diverse wijzigingsrondes plaats dienden te vinden, waarbij vragen/opmerkingen van de METC werden beantwoord, brieven voor huisarts of

familieleden op verzoek van de METC werden aangepast en er ind drie ziekenhuizen een onafhankelijk arts diende te worden gezocht, die in het betreffende ziekenhuis werkzaam is, werd deze termijn in vrijwel alle ziekenhuizen flink overschreden. Op één ziekenhuis na bleef de reactie van de METC of RvB uit na die eerste zes weken. De duur tussen het verzoek van de hoofdtoetser om een 'verklaring van lokale uitvoerbaarheid' en de afgifte daarvan varieerde van 5 weken (41 dagen) tot ruim 11 maanden (359 dagen) (gemiddeld 148.35 dagen; SD = 86.44).

Alle METC's hebben uiteindelijk een positief advies afgegeven en de 'verklaring van lokale uitvoerbaarheid' is van 21 van de 22 ziekenhuizen verkregen. Eén METC liet weten dat zij vond dat het ziekenhuis geen deelnemend centrum was in de zin van de WMO en van de Richtlijn Externe Toetsing, omdat er ten behoeve van deze studie geen verrichtingen plaatsvonden waarbij proefpersonen onderworpen worden aan handelingen of waarbij een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd, zoals bedoeld in de WMO. Ze achtte een formele beoordeling van de deelname van het ziekenhuis aan deze studie en, daaraan voorafgaand, een lokale uitvoerbaarheidsverklaring derhalve niet nodig.

Nadat een verklaring van lokale uitvoerbaarheid van een ziekenhuis binnen was bij de hoofdtoetser, heeft de hoofdtoetser 22 keer haar nader oordeel uitgesproken dat het onderzoek in dat betreffende ziekenhuis uitgevoerd mocht worden. Vervolgens is gestart met de eerste fase van het onderzoek in het betreffende ziekenhuis. De start van het controleonderzoek was dus veel later dan gedacht, omdat er van een termijn van zes weken uit was gegaan vanaf het verkrijgen van medewerking van een specialist in een ziekenhuis tot het ontvangen van de 'verklaring van lokale uitvoerbaarheid'.

Het trekken van de juiste steekproef geschiedde vervolgens in drie stappen. In de eerste stap werden via de lokale onderzoeker alle patiënten geïdentificeerd die voldeden aan de inclusiecriteria Dit leverde soms problemen op, omdat bijvoorbeeld niet alle benodigde gegevens bij de medische registraties werden vastgelegd, of de lokale onderzoeker niet op de hoogte was van hoe de eerste selectie van patiënten gedaan kon worden in het betreffende ziekenhuis.
In de tweede stap werden van de klinische statussen opgevraagd van de patiënten die in de eerste stap waren geïdentificeerd, waarna de relevante gegevens werden verzameld teneinde de definitieve selectie te kunnen maken.

In de derde stap zou door de lokale onderzoeker via de huisarts worden geïnformeerd of patiënten nog in leven zijn. Omdat echter na de tweede stap in oktober 2005 bleek dat er niet voldoende patiënten in aanmerking kwamen voor de controlegroep (zie het hoofdstuk controlegroeponderzoek), is in overleg met de begeleidingscommissie op 1 november 2005 besloten het onderzoek op dit punt af te breken.

Over dit controlegroeponderzoek zal een artikel worden geschreven voor een Nederlandstalig tijdschrift en een 'Letter' voor een Engelstalig tijschrift.

2.2.6 Neurofysiologisch onderzoek

Het prospectief neurofysiologisch onderzoek bestaat uit een aantal onderdelen: een onderdeel gericht op autonome fysiologische maten (huidgeleiding en hartslag reactiviteit), een onderdeel gericht op elektroencefalografie (EEG) en een onderdeel gericht op de initiële Computer Tomografie scans (CT) of Magnetische Resonantie Imaging scans (MRI).
Alle onderdelen zijn uitgevoerd. Vanaf januari 2001 tot en met oktober 2002 is gebruik gemaakt van een opstelling die zich beperkte tot het meten van de huidgeleiding en de hartslag (30 patiënten geïncludeerd). Medio 2002 is nieuwe apparatuur aangeschaft waarmee ook het EEG, de ademhaling en temperatuur gemeten konden worden. Tot en met december 2003 is gebruik gemaakt van de nieuwe apparatuur (14 patiënten geïncludeerd). Er is een normgroep geworven, bestaande uit kinderen en jongeren afkomstig van een regionale openbare basisschool, van een openbare school voor voortgezet onderwijs en van een universiteit. De normgroep is 'gematched' met de patiënten voor leeftijd en geslacht en heeft deelgenomen aan alle onderdelen van het neurofysiologisch onderzoek.

Een deelonderzoek naar de relatie van de autonome fysiologische maten en de aanbieding van zintuiglijke prikkels is afgerond. Over de uitkomsten daarvan zijn 3 presentaties gegeven op (inter)nationale congressen: in 2002, Society for Psychophysiological Research in Washington DC, USA[37]; in 2003, Nederlandse Vereniging voor Psychofysiologie in Amsterdam[36]; in 2004, IV International Symposium on Coma and Death in Havana, Cuba[34]. Een artikel wordt binnenkort gepubliceerd in 'Clinical Neurophysiology'[35].
De resultaten van een tweede deelonderzoek naar de voorspellende waarde van huidgeleiding als reactie op diverse, gestandaardiseerde auditieve prikkels zijn gepresenteerd in 2005 op het laatst gehouden congres van de IBIA[33].
Drie deelonderzoeken met gebruikmaking van EEG-gegevens zijn afgerond. Over de uitkomsten van een deelonderzoek naar de voorspellende waarde van de EEG-maat 'Mismatch Negativity' en de relatie met herstel is een presentatie gegeven in 2005, Society for

Psychophysiological Research in Lissabon, Portugal [32]. Verder zijn er drie artikelen geschreven over de voorspellende waarde van diverse evoked potentials en event related potentials, en hun relatie met herstel, die binnenkort worden aangeboden aan verschillende wetenschappelijke tijdschriften.
Het onderzoeksdeel gericht op de relatie tussen de bewustzijnstoestand bij ontslag uit het VIN-programma en de gegevens van de initiële CT- of MRI scans is afgerond. Van alle patiënten zijn de initiële CT- of MRI scans opgevraagd, gekopieerd, en voor een groot gedeelte gescoord. Deze gegevens zijn beschreven in een hoofdstuk betreffende de klinische populatie dat zal worden gepubliceerd in het proefschrift over dit onderzoeksonderdeel. Daarnaast zijn de gegevens gebruikt in de verschillende artikelen ter beschrijving van de deelnemende patiënten per onderzoek.
Binnen het neurofysiologisch onderzoek zijn 7 afstudeerscripties afgerond, deels in combinatie met andere onderdelen binnen dit onderzoeksproject (zie bijlage 3, scripties 2,3,4,5,8,10,15).

2.2.7 Onderzoek bij naastbetrokkenen.
Een deel van dit onderzoeksdeel was al in een eerder stadium van het onderzoek uitgevoerd. Resultaten daarvan worden in dit rapport opnieuw gepresenteerd vanwege de relevantie voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag. Gelijktijdig met het prospectief cohort outcomeonderzoek is aanvullend onderzoek gedaan bij familieleden. Er zijn drie afstudeerscripties afgerond, deels in combinatie met andere onderdelen binnen dit onderzoeksproject (zie bijlage 3, scripties 1,5,12). In het kader van dit eindrapport is een hoofdstuk geschreven dat de basis vormt voor een later te schrijven artikel.

2.3 Bijeenkomsten begeleidingscommissie
De begeleidingscommissie is in totaal 11 keer bijeen geweest. Daarbij is zowel aandacht besteed aan de opzet van de onderscheiden onderzoeksdelen als aan de verwerking van gegevens. Individuele leden van de begeleidingscommissie hebben tevens een rol gespeeld bij de uitwerking en uitvoering van diverse onderdelen. De begeleidingscommissie heeft een belangrijke taak gehad in de totstandkoming van dit eindrapport. Zowel het eerste concept uit 2004, als dit definitieve eindrapport is door de commissie uitgebreid becommentarieerd.

2.4 Bijeenkomsten subsidiënten
Vertegenwoordigers van de subsidiënten zijn tijdens de voorbereidingsfase twee keer en vervolgens jaarlijks bijeen geweest. Hierbij is verantwoording afgelegd over de uitgaven en tevens zijn zij geïnformeerd over de voortgang en voorlopige resultaten. De eerste twee bijeenkomsten hebben gezamenlijk plaatsgevonden met de begeleidingscommissie.

3. Rapportage

Voorafgaand aan de inhoudelijke verslaglegging van de onderzoeksonderdelen, wordt de theoretische achtergrond gepresenteerd. Daarin is uitgewerkt wat de belangrijkste aspecten zijn van ernstig hersenletsel bij jeugdigen, welke herstelprocessen aanwezig kunnen zijn en hoe herstel wellicht beïnvloed kan worden. Daarmee wordt beoogd de theoretische basis van het VIN-programma uiteen te zetten. Zoals eerder vermeld, is recent door Whyte betoogd, dat de evaluatie van complexe revalidatieprogramma's methodologisch zo complex is, dat zoiets alleen maar mogelijk is als alle belangrijke aspecten gedetailleerd worden beschreven, waaronder de theoretische onderbouwing[25].
Het volgende hoofdstuk betreft de ethische aspecten. Daarmee wordt beoogd het behandelprogramma en de evaluatie ervan in een maatschappelijk perspectief te plaatsen, alvorens op de feitelijke evaluatie in te gaan.
In de volgende delen van dit rapport wordt verslag gedaan van de onderscheiden onderzoeksdelen, conform de onderverdeling zoals gehanteerd bij de onderzoeksaanvraag, maar in een andere volgorde. Het verslag van het controlegroeponderzoek maakt onderdeel uit van deze reeks. Waar nodig en mogelijk zullen dwarsverbindingen worden gelegd tussen onderdelen.
Het geheel wordt afgesloten met een samenvattend hoofdstuk, voorzien van conclusies en aanbevelingen, waarbij de uiteindelijke integratie van de diverse onderzoeksonderdelen zal plaatsvinden.

Zoals in het voorwoord al is aangegeven zal een apart rapport worden geschreven ten behoeve van het nemen van beleidsbeslissingen. Alhoewel het niet nodig is om meerdere rapporten te schrijven voor meerdere doelgroepen[17] als het mogelijk is om alle doelgroepen op één manier van adequate rapportage te voorzien[25], is daar nu wel voor gekozen. Dit deel van de eindrapportage wordt op een zo wetenschappelijk mogelijke wijze geformuleerd, zodat het meer dan gewenst is om ook een vorm van eindrapportage te presenteren die voor beleidsmakers optimaal bruikbaar is. Op termijn zal daarnaast ook nog een verslagvorm gerealiseerd worden die bedoeld is voor het 'grote publiek': mensen die niet wetenschappelijk geschoold zijn of beleidsmatig betrokken, maar wel geïnteresseerd: patiënten en patiëntenverenigingen, mantelzorgers, opleidingen, niet-academisch geschoolde hulpverleners en de lekenpers. Tenslotte zullen de twee onderzoekers over onderdelen van dit onderzoek ieder een dissertatie schrijven, die in de loop van 2006 verdedigd zullen worden.

4. Literatuur

1. Carney, N., Coudray, H., du, Davis-O'Reilly, C., Zimmer-Gembeck, M., Clay Mann, N., Pyle Krages, K., & Helfand, M. (1999). *Rehabilitation for traumatic brain injury in children and adolescents.* Rockville: Agency for Health Care Policy and Research.
2. Centre for Evidence Based Medicine. (2001). Levels of evidence and grades of recommendation. Retrieved 31-01-2005 from: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
3. De Tanti, A., Lombardi, F., Taricco, M. A., Telaro, E., & Liberati, A. (2004). Sensory stimulation of individuals in vegetative state, results of a cochrane systematic review and ethical implications. In: J. Dios Vial Correa, de & G. L. Gigli (Eds.), *Life-sustaining treatments and vegetative state: scientific advances and ethical dilemmas* (pp. 157-158). Rome: Istituto per l'Analisi dello Stato Sociale.
4. DeYoung, S., & Grass, G. B. (1987). Coma recovery program. *Rehabilitation Nursing*, *12*, 121-124.
5. Dommisse, A. M. V., Boer, A., Eilander, H. J., Geurtsen, G. J., Limbeek, J., van, Voerman, V. F., Meijer, R., & Martina, J. D. (2004, 23-04-2004). *Construct validiteit van de QOLBI, een meetinstrument voor kwaliteit van leven bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel.* Paper presented at the VRA-Voorjaarssymposium, Leiden.
6. Eilander, H. J. (2003). Outcome after early intensive neurorehabilitation in children and young adults in a vegetative or low awareness state after severe brain injury, report of a retrospective cohort study. *Brain injury*, *17*, 47-48.
7. Eilander, H. J., Wiel, M., van de, Buljevac, D., Hoenderdaal, P. L., Lavrijsen, J. C. M., & Scheirs, J. G. M. (2005). Reliability and validity of the post-acure level of consciousness scale (PALOC-s) (abstract). *Brain Injury*, *19, Supplement 1*, 46.
8. Eilander, H. J., Wijnen, V. J. M., Kort, P. L. M., de, & Prevo, A. J. H. (2004). Early intensive neurorehabilitation in children and young adults in a vegetative or low aware state after severe brain injury: report of a prospective outcome study. In: (Eds.), *Life-sustaining treatments and vegetative state: scientific advances and ethical dilemmas* (pp. 160-161). Rome: Istituto per l'Analisi dello Stato Sociale.
9. Eilander, H. J., Wijnen, V. J. M., Scheirs, J. G. M., Boxtel, G. J. M., van, Kort, P. L. M., de, & Prevo, A. J. H. (2005). Prediction of recovery from a prolonged unconscious state after severe brain injury of young patients receiving early intensive neurorehabilitation (abstract). *Brain Injury*, *19, Supplement 1*, 48.
10. Eilander, H. J., Wijnen, V. J. M., Scheirs, J. G. M., Kort, P. L. M., de, & Prevo, A. J. H. (2005). Children and young adults in a prolonged unconscious state due to severe brain injury: outcome after an early intensive neurorehabilitation programme. *Brain Injury*, *19*, 425-436.
11. Evidence Based Medicine Working Group (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *Journal American Medical Association*, *268*, 2420-2425.
12. Geurtsen, G. J., Eilander, H. J., Sluijs-Boer, A., van, Dommisse, A. M. V., & Martina, J. D. (2005). *QOLBI: a quality of life instrument for Brain Injury. Validation studies.* Paper presented at the 3rd World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicin, Sao Paolo.
13. Giacino, J. T. (1996). Sensory stimulation: theoretical perspectives and the evidence for effectiveness. *NeuroRehabilitation*, *6*, 69-78.
14. Gray, D. S., & Burnham, R. S. (2000). Preliminary outcome analysis of a long-term rehabilitation program for severe acquired brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *81*, 1447-1456.
15. Heyink, J. W., Hania, P., Tijmstra, T., & Minderhoud, J. M. (1993). Langdurig coma. Ervaringen van de naaste familie. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg*, *71*, 454-458.
16. Kanno, T., Kamei, T., Yokoyama, T., & Jain, V. K. (1987). Neurostimulation for patients in vegetative status. *Pace*, *10*, 207-208.
17. Lavis, J. N., Robertson, D., Woodside, J. M., McLeod, C. B., & Abelson, J. (2003). How can research organizations more effectively transfer research knowledge to decision makers? *The Milbank Quarterly*, *81*, 221-48.
18. Lavrijsen, J. C. M., & Bosch, J. S. G., van den (1990). Medisch handelen bij patiënten in een chronische coma; een bijdrage uit de verpleeghuisgeneeskunde. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *134*, 1529-1531.
19. Lombardi, F., Taricco, M., De Tanti, A., Telaro, E., & Liberati, A. (2003). Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state (Cochrane Review). In: (Eds.), *The Cochrane Library, Issue 1* (pp. 1-11). Oxford: Update Software.
20. Minderhoud, J. M., Hoogerwerf, A., & Dillmann, R. J. M. (1996). Vegeterende toestand. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *140*, 2387-2390.
21. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. (1999). *Ethiek met beleid. Advies over beleid bij ethische vraagstukken in de gezondheidszorg.* Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg.
22. Schwartz, C. E., Chesney, M. A., Irvine, M. J., & Keefe, F. J. (1997). The control group dilemma in clinical research: applications for psychosocial and behavioral medicine trials. *Psychosomatic Medicine*, *59*, 362-371.
23. Smith, G. J., & Ylvisaker, M. (1985). Cognitive rehabilitation therapy: early stages of recovery. In: M. Ylvisaker (Eds.), *Head injury rehabilitation: children and adolescents* (pp. 275-286). London and Philadelphia: Taylor & Francis.

24. Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen in Nederland. (2003). Gedragscode Gezondheidsonderzoek. Retrieved 19-01-2004 from: http://www.fmwv.nl/gedragscodes/goedgedrag/CodeGoedGedrag.pdf.
25. Teplicky, R., Law, M., Rosenbaum, P., Stewart, D., DeMatteo, C., & Rumney, P. (2005). Effective rehabilitation for children and adolescents with brain injury: evaluating and disseminating the evidence. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *86*, 924-31.
26. Teskey, G. C. (2001). A general framework for neuroplasticity theories and models. In: C. A. Shaw & J. C. McEachern (Eds.), *Toward a theory of neuroplasticity* (pp. 6-10). Hove: Psychology Press.
27. Traumacentrum Brabant. (2003). Tien traumacentra. Retrieved 16-04-2003 from: www.traumacentrumbrabant.nl/cms/publish/content/showpage.asp?pageID=15.
28. Whyte, J. (2003). Clinical trials in rehabilitation: what are the obstacles? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *82*, S16-21.
29. Whyte, J. (2005). *Conducting rigorous efficacy & effectiveness research: challenges & solutions.* Paper presented at the VIth World Congress on Brain Injury, Melbourne.
30. Whyte, J., & Glenn, M. B. (1986). The care and rehabilitation of the patient in a persistent vegetative state. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *1*, 39-53.
31. Wiel, M. v. d., & Eilander, H. (2005). De PALOC-s: de Post-Acute Bewustzijnsschaal, voor het vaststellen van het bewustzijnsniveau bij mensen met niet-aangeboren hersenletsel. *Neuropraxis*, *9*, 170-176.
32. Wijnen, V., Boxtel, G., van, Eilander, H., & Gelder, B., de (2005). Mismatch negativity during recovery from the vegetative and minimally conscious state in children and young adults (abstract). *Journal of Psychophysiology*, *42*, S131.
33. Wijnen, V. J. M., Eilander, H. J., Boxtel, G. J. M., van, & Gelder, B., de (2005). Differences in autonomic reactivity to white noise between severe brain injured patients who do and who do not recover to consciousness (abstract). *Brain Injury*, *19, Supplement 1*, 107-108.
34. Wijnen, V. J. M., Heutink, M., Boxtel, G. J. M., van, Eilander, H. J., & Gelder, B., de. (2004). *Autonomic activity is linearly related to recovery from severe traumatic brain injury in adolescents.* Paper presented at the IV International Symposium on Coma and Death, Havana, Cuba.
35. Wijnen, V. J. M., Heutink, M., Boxtel, G. J. M., van, Eilander, H. J., & Gelder, B., de (in review). Autonomic activity is linearly related to recovery from severe traumatic brain injury in adolescents. *Clinical Neurophysiology*.
36. Wijnen, V. J. M., Heutink, M., Schuttelaars, Y., Eilander, H., Boxtel, G., van, & Gelder, B., de (2003). Changes in autonomic reactivity related to recovery to consciousness after severe acquired brain injury (abstract). *Journal of Psychophysiology*, *17*, 141.
37. Wijnen, V. J. M., Schuttelaars, Y. J. M., Eilander, H. J., Boxtel, G. J. M., van, & Gelder, B., de (2002). Electrodermal activity and heart rate variability in altered states of consciousness resulting from acquired brain injury (abstract). *Psychophysiology*, *39*, S86.

De theoretische achtergrond van het behandelprogramma Vroege Intensieve Neurorevalidatie (VIN)

1. Niet-aangeboren hersenletsel

Niet-aangeboren hersenletsel (NAH) wordt gedefinieerd als: "*Hersenletsel ten gevolge van welke oorzaak dan ook, anders dan rond of vanwege de geboorte ontstaan, dat leidt tot een onomkeerbare breuk in de levenslijn en tot het aangewezen zijn op hulpverlening*"[123]. Het oplopen van hersenletsel heeft niet alleen invloed op het leven van betrokkene, maar ook op het leven van de familieleden en verzorgers[35]. Indien er sprake is van ernstig hersenletsel is de betrokkene vaak blijvend beperkt in zijn of haar mogelijkheden. Met name de psychosociale restverschijnselen worden over het algemeen als problematisch ervaren, met als gevolg een intensief en langdurig verwerkings- en acceptatie-proces voor zowel betrokkene als diens naaste familie[115].

1.1 Incidentie en prevalentie

In Nederland sterven jaarlijks ongeveer 15.000 mensen aan de gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel. Een veel groter aantal blijft leven met restverschijnselen[115]. Schattingen van de incidentiecijfers van hersenletsel bij kinderen en jongeren variëren van 180/100.000 tot meer dan 300/100.000[51]. Precieze incidentie- en prevalentiecijfers van hersenletsel zijn in Nederland niet bekend in verband met het ontbreken van een adequate registratie van het aantal mensen dat hersenletsel oploopt[30]. De ernst van hersenletsel wordt over het algemeen gebaseerd op diepte en duur van het coma, en de duur van de post-traumatische amnesie (PTA- geheugenverlies voor de tijd na het letsel). De diepte van het coma wordt vastgesteld met behulp van de Glasgow Coma Scale (GCS)[112]. Een score van 13-15 op de GCS, in combinatie met een PTA-duur van minder dan een uur, wijst op een licht letsel, een score van 9-13 op de GCS wijst op een matig letsel en een score van 8 of lager op de GCS, in combinatie met een duur van de bewusteloosheid van minimaal 6 uur, wijst op een ernstig hersenletsel[87]. Sommige mensen met een ernstig hersenletsel verkeren langere tijd (dagen tot weken) in coma, om vervolgens over te gaan naar een vegetatieve toestand (zie paragraaf 5)[38].

Ernstig letsel treedt op in zo'n 5-10% van de gevallen. Gebaseerd op de incidentieberekeningen van Kraus et al. kan geschat worden dat in Nederland elk jaar ongeveer 360 tot 900 kinderen en jong volwassenen ernstig hersenletsel oplopen, van wie 67% (ongeveer 240 tot 600 patiënten) de acute fase overleeft en ongeveer 10% (24 tot 60 patiënten) nog in de vegetatieve toestand is aan het einde van de acute fase[66]. Op basis van eerder gepubliceerde schattingen en beschikbare wereldwijde populatiegegevens veronderstelt Ashwal de prevalentie in Nederland van kinderen jonger dan 15 jaar in vegetatieve toestand op gemiddeld 151 (range18-246)[5].

Epidemiologische gegevens van mensen in een vegetatieve en laagbewuste toestand verschillen vaak sterk en zijn vooral afhankelijk van de periode na letsel waarin de bewustzijnstoestand is vastgesteld[13]. Precieze incidentie- en prevalentiecijfers van mensen die na ernstig hersenletsel in vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren zijn tevens moeilijk vast te stellen omdat deze bewustzijnstoestanden op zeer verschillende wijze en vaak inaccuraat worden gediagnosticeerd[42].

Lavrijsen et al.[74] hebben voor het eerst de prevalentie van patiënten in een vegetatieve toestand na acuut hersenletsel in alle Nederlandse verpleeghuizen vastgesteld. Zij vonden 32 patiënten die langer dan een maand voldeden aan de criteria van vegetatieve toestand. De gemiddelde leeftijd van deze groep was 52,6 jaar, met een spreiding van 9 tot 90 jaar, en bestond grotendeels uit vrouwen (73,3%). De meeste patiënten waren opgenomen vanuit het ziekenhuis en hadden in bijna de helft van de gevallen een cerebrovasculair accident als oorzaak van de vegetatieve toestand. De patiënten verkeerden gemiddeld 6 jaar in een vegetatieve toestand, variërend van 2 maanden tot 20,3 jaar. Voor de Nederlandse bevolking van 16,2 miljoen mensen, betekent dit een prevalentie van 2/1.000.000. Vergeleken met de schaarse literatuurgegevens kan de in dit onderzoek gevonden prevalentie als laag worden beschouwd. Lavrijsen et al. concluderen dat deze lage prevalentie niet verklaard kan worden door een systematisch staken van de behandeling, inclusief sondevoeding, in de jaren daarvoor. In de periode tussen januari 2000 en september 2003 werd dit slechts in 9 van de 43 overleden patiënten gerapporteerd. De incidentie- en prevalentiecijfers voor mensen die in een laag-bewuste toestand verkeren zijn nog niet vastgesteld[13]. In het controleonderzoek binnen dit onderzoeksproject heeft ook onderzoek plaats gevonden naar alle patiënten in Nederland jonger dan 25 jaar, die na ernstig traumatisch hersenletsel in de periode van december 2000 tot en met juni 2003, minimaal een maand in vegetatieve of laagbewuste toestand verkeerden. Er werden in totaal 42 patiënten gevonden (dit rapport). Duidelijk is dat in Nederland het aantal mensen dat in een langdurige vegetatieve of laagbewuste toestand verkeert, veel lager

is dan op grond van buitenlandse prevalentie-gegevens en schattingen over het percentage mensen met ernstig letsel verwacht werd.

1.2 Oorzaak

Er wordt over het algemeen een onderscheid gemaakt tussen traumatisch en niet-traumatisch hersenletsel (zie tabel 1). Traumatisch hersenletsel is de voornaamste oorzaak van sterfte of blijvende beperkingen bij kinderen en adolescenten[106]. Jongens hebben in verhouding tot meisjes twee- tot driemaal zoveel kans om een traumatisch hersenletsel op te lopen en jongeren tussen de zestien en twintig jaar hebben tweemaal zoveel kans dan kinderen onder de zestien op een traumatisch hersenletsel[30].

Niet-traumatisch letsel komt verhoudingsgewijs meer voor bij jonge kinderen, ten gevolge van bijna-verdrinking of van een encephalitis, en bij 50-plussers, ten gevolge van een hartstilstand, een CVA of een intoxicatie[115].

2. Gevolgen van ernstig hersenletsel

Het sterftecijfer in het eerste jaar na ontstaan van ernstig hersenletsel is hoog en de overlevenden ervaren uiteenlopende lange- en korte-termijnproblemen[76]. Hersenletsel kan duidelijk zichtbare fysieke stoornissen tot gevolg hebben, zoals verlammingsverschijnselen of bewegings-problemen, maar vooral niet-zichtbare stoornissen in het denkvermogen (cognitie), het gevoelsleven (emotie) en het gedrag (zie tabel 2). Alle denkbare combinaties van stoornissen kunnen voorkomen.

Met name de niet-zichtbare gevolgen kunnen tot grote beperkingen leiden in het dagelijks leven van de patiënt en ook vele jaren na het ontstaan van het letsel het functioneren verregaand beïnvloeden[51,59]. Het zijn juist deze niet-lichamelijke gevolgen die door de patiënt en hun naasten als meest belemmerend worden ervaren. Verlies van werk en beperkingen in de autonomie worden anderhalf jaar (of langer) na letsel als meest problematisch ervaren[121]. Ook het onvermogen om adequaat de rol van partner of ouder te vervullen is voor veel mensen een probleem. Slechts een klein aantal patiënten met ernstig hersenletsel kan uiteindelijk volledig zelfstandig wonen, opleiding of werk hervatten, of een andere opleiding of ander (betaald) werk gaan doen. Bij onderzoek naar het functioneren op lange termijn van patiënten met hersenletsel is lange tijd vooral gekeken naar het feit of iemand werk heeft. De laatste jaren kijkt men steeds meer naar de ervaren kwaliteit van leven[23]. Dit blijkt nogal uiteen te lopen binnen de populatie van mensen met hersenletsel[21]. Het oplopen van hersenletsel betekent niet automatisch dat de ervaren kwaliteit van leven daalt. Als er sprake is van depressie wordt vrijwel altijd een lagere kwaliteit van leven ervaren[67]. Het optreden van een depressie is sterk afhankelijk van de wijze waarop iemand met de problemen omgaat. Er bestaat een negatief verband tussen de mate van het hanteren van copingstrategieën (met name probleemoplossende, actieve strategieën) en de ontwikkeling van een depressie bij de persoon met hersenletsel[75].

Tabel 1. Overzicht van oorzaken van NAH (Bron: Eilander[30])

Traumatisch	Niet-traumatisch
Zonder schedelletsel • (verkeers)ongeval • val • zwaar voorwerp tegen het hoofd • 'shaken baby-syndroom' / mishandeling Met schedelletsel • binnendringen van botgedeeltes als gevolg van schedelbreuk • binnendringen van een voorwerp zoals kogel, steekwapen, ijzeren voorwerp	Hypoxie/Anoxie (zuurstofgebrek) • hartstilstand • bijna-verdrinking • strangulatie • rookvergiftiging Cerebro Vasculair Accident (CVA) • infarct • bloeding Divers • infectie (encephalitis) • tumor • intoxicatie (drugs, alcohol) • metabole aandoeningen • degeneratieve ziektes

Tabel 2. Overzicht van mogelijke stoornissen ten gevolge van hersenletsel (Bron: Hoenderdaal et .al [55])

Neurologische stoornissen	Cognitieve stoornissen	Veranderingen van persoonlijkheid, emotie en gedrag	Psychiatrische stoornissen
• Bewustzijnsdaling • Verlammingen • Coördinatiestoornissen • Bewegingsstoornissen (motorische traagheid, overbeweeglijkheid, etc.) • Sensibele stoornissen • Overige zintuiglijke functiestoornissen (visus, gehoor, reuk, smaak) • Articulatiestoornis: dysarthrie • Stoornissen van de functie van blaas en darmen • Stoornissen in seksuele functies	• Geheugenstoornissen • Attentie- en concentratiestoornissen • Apraxie • Afasie • Afname tempo informatieverwerking • Inzicht in eigen problematiek • Waarnemingsstoornissen / neglect • Plannings- en organisatieproblemen • Beperkte probleemoplossing	• Apathie • Initiatiefvermindering • Prikkelbaarheid / irritatie • Stemmingsverandering • Stemmingswisselingen • Woedeuitbarstingen / agressie • Ontremd gedrag • Eetontremming • Libidoverandering • Decorumafname • Risicozoekend gedrag • Emotionele vervlakking • Dwanglachen / dwanghuilen • Egocentriciteit • Empathie afname • Veranderd gevoel voor humor • Moeite met relativeren • Gestoord ziektebesef / ziekte-inzicht	• Psychotische stoornis • Stemmingsstoornissen • Angststoornis • Posttraumatische stressstoornis

3. Gevolgen voor familie

De problemen die de kinderen en jongeren met ernstig hersenletsel ervaren, ook op de lange termijn, hebben ook grote gevolgen voor naaste familieleden en verzorgers[78]. Die gevolgen zijn uiteraard direct na het ontstaan van het letsel merkbaar, maar ook op lange termijn verandert het leven van veel van de betrokkenen ingrijpend. De familie wordt vaak op termijn het primair ondersteunend systeem[35]. Jacobs vond dat de familie nog jaren na de traumatische gebeurtenis diverse nadelige gevolgen ondervond[57]. De ervaren last van de familie vermindert over het algemeen niet in de loop der jaren en kan vele jaren na het letsel nog flink toenemen[20]. Het gaat daarbij niet alleen over ouders of partners, maar ook over broers of zussen, of kinderen en zelfs over niet-gezinsleden.

Over het algemeen geeft de omgeving aan meer moeite te hebben met het omgaan met de cognitieve en gedragsmatige veranderingen dan met veranderingen in mobiliteit of fysiek functioneren. Met name gedrags-problemen en persoonlijkheidsveranderingen vormen een grote bron van stress voor de familie. Als gevolg van de stress en ervaren last is er een grotere kans dat familieleden gebruik maken van kalmerings-middelen, slaaptabletten en alcohol om op die wijze de stress die voortvloeit uit het hersenletsel van een gezinslid te kunnen hanteren[84]. De stabiliteit van de familie-omgeving na het hersenletsel bepaalt mede het herstel van het kind met hersenletsel. Taylor vond dat de aanwezigheid van gedragsproblemen in belangrijke mate samenhangt met niet-neurologische factoren, zoals familiekenmerken van zowel vóór als na het letsel[111]. Zo ontstaat een vicieuze cirkel die door de families moeilijk te doorbreken is. Dit alles leidt er vaak toe dat niet alleen de patiënten maar het hele gezin in een sociaal isolement terecht komt, hetgeen leidt tot slechter functioneren in verschillende sociale rollen[20,91].

De familie speelt een belangrijke rol in het bevorderen van een gezonde aanpassing van de persoon met hersenletsel tijdens het revalidatieproces. Vaak hebben de familieleden echter meer zorgen dan de persoon met hersenletsel zelf[19]. Jacobs was één van de eersten die het belang benadrukt van het betrekken van familieleden in het revalidatieproces[57]. Ylvisaker geeft zelfs aan dat behandeling alleen kans van slagen heeft als de betrokkene en zijn naaste omgeving intensief betrokken is en meewerkt aan het behandel-programma[124]. Naar analogie van recente inzichten in de zorg voor partners van CVA-patiënten lijkt het noodzakelijk om een trajectmatig systeem van informatieverstrekking, begeleiding en ondersteuning te ontwikkelen voor kinderen en jongeren met niet-aangeboren hersenletsel[116].

4. Herstelprocessen in de hersenen

Tot voor kort werd aangenomen dat er na de geboorte geen nieuwe neuronen meer worden aangemaakt in de menselijke hersenen. Het uitgangspunt is lange tijd geweest dat de herstelmogelijkheden zich beperken tot reorganisatie van functies, maar dat er geen sprake is van 'echt' herstel[8]. Men dacht dat wanneer de ontwikkeling van het zenuwstelsel voltooid is, de axonen en dendrieten het vermogen om te groeien verliezen[88] en er geen nieuwe neuronen ontstaan[109]. Elke beschadiging van het centrale zenuwstelsel zou dan leiden tot blijvende veranderingen en de schade aan de hersenen was onomkeerbaar. De afgelopen vijftien tot twintig jaar is de kennis over en de inzichten in het functioneren van de hersenen en de mogelijkheden tot herstel revolutionair veranderd[36]. Het blijkt dat de totale infrastructuur van de hersenen kan veranderen[77]. Er is aangetoond dat er dagelijks nieuwe neuronen worden aangemaakt, die zich verplaatsen door de hersenen, de plaats innemen van afgestorven neuronen, verbindingen aanleggen binnen de gehele hersenen en zelfs naar de rest van het lichaam en een rol gaan spelen in functionele processen. Teskey (in[104], p.6) schrijft: "*More recently we have learned that synaptic potentiation or depression can take place on millisecond scales, that synapses can be added or pruned on hourly time scales, that dendritic arborizations can grow or regress over several hours, and that new neurons can be added or deleted over days*". Deze processen vinden versterkt plaats nadat zich een trauma heeft voorgedaan en worden beïnvloedt door binnenkomende prikkels[97]. De menselijke hersenen zijn dus niet onveranderlijk, maar beschikken over een behoorlijke mate van plasticiteit. De volgende uitdaging voor de neurowetenschappen is er achter te komen hoe deze plasticiteit gebruikt kan worden om het functioneren van de hersenen te verbeteren. Hierover bestaan veel ideeën, echter nog weinig zekerheden.
Een nadere uitwerking van deze herstelprocessen is te vinden in tekstvak 1.

Tekstvak 1. Herstelprocessen in de hersenen.

Neuronale plasticiteit

De hersenen hebben het vermogen om de eigen structuur en organisatie aan te passen aan de veranderde interne en externe omstandigheden, ook wel neuronale plasticiteit genoemd[88]. Onder invloed van interactie met binnen- en buitenwereld vinden er steeds veranderingen en aanpassingen plaats[114]. Een volwassen, onbeschadigd neuron vormt voortdurend nieuwe contacten met andere neuronen door middel van uitgroei van nieuwe uitlopers en synapsen ('collaterale innervatie' of 'sprouting'[7]). Dit proces wordt versneld als er een beschadiging optreedt. Sprouting wordt dan gezien als reactie op een uitgebreid verlies van afferente input (denervatie)[98]. Neuronen die niet gebruikt worden of niet functioneel zijn, verdwijnen.
In de hersenen kunnen functies door andere netwerken van neuronen worden overgenomen (functieovername) en er worden gedurende het hele leven nieuwe neuronen aangemaakt (neurogenese). De conclusie is dat het zenuwstelsel niet bestaat uit een op voorhand vastliggende 'bedrading', maar dat gedurende de ontwikkeling op plastische en flexibele wijze het centrale zenuwstelsel wordt geordend. Neuronale plasticiteit als basis voor herstel na beschadiging van het centrale zenuwstelsel berust op nog aanwezige functies en activiteiten die ook bij de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel een rol hebben gespeeld: sprouting (vorming van nieuwe synapsen), activering van het eventuele overschot aan banen en verbindingen die niet meer gebruikt worden en ten slotte de verschuiving of overname van functies (Wall in[114];[9,44]). Beadle geeft aan dat ondanks een relatief goede neurale plasticiteit de uitkomst van hersentrauma op kinderleeftijd toch relatief ongunstig is. Dit heeft vooral te maken met een tekort aan geleerde (sociale) vaardigheden en (seksuele) identiteit. Bij een trauma vóór het zestiende jaar kunnen kinderen niet terugvallen op oude vaardigheden. Hij omschrijft dit als "*They grow into deficits*" [12].

Functieovername

Functieovername is het vermogen van delen van de hersenen om functies van andere gebieden over te nemen[14]. Hersencellen hebben een bepaalde functie: het zijn geen algemeen inzetbare eenheden die zich volledig voegen naar de aard van de stimulatie. Voor een deel zijn de specifieke verbindingen tussen hersencellen zelfs genetisch vastgelegd. Dat wil echter niet zeggen dat verbindingen niet vervormbaar zijn. Neuronale verbindingen, die latent aanwezig zijn en de mogelijkheid bezitten om de plaats van de weggevallen verbinding over te nemen, kunnen worden ingeschakeld (redundantie). Na amputatie van ledematen werden bij mensen indrukwekkende neurale reorganisaties gevonden[88]. Vermindering van informatie leidde tot het uiteenvallen van functionele neuronale netten, waarna de beschikbaar gekomen structuren worden overgenomen door naburige functionele netwerken. Experimenten waarbij de informatiestroom geïntensiveerd wordt, wijzen ook

in de richting van plasticiteit van het centrale zenuwstelsel. Wanneer de perifere informatiestroom verandert, veranderen ook de representatiegebieden in de hersenen waar deze informatie aankomt[24]. De individuele verschillen tussen gezonde proefpersonen zijn echter groot en men moet voorzichtig zijn met generalisatie naar mensen met hersenletsel[88].

Neurogenese

Het aanmaken (groei en ontwikkeling) van nieuwe cellen wordt neurogenese genoemd. In de eerste helft van de twintigste eeuw werd postnatale neurogenese in onder andere cavia's en ratten aangetoond[47]. Tijdens de embryonale ontwikkeling ontwikkelen neuronen zich vanuit pluripotente stamcellen. Deze stamcellen hebben het vermogen zich tot verschillende type cellen te ontwikkelen. Na de celdeling migreren deze cellen naar hun definitieve plaats in de hersenen. Het blijkt dat in de hersenen van volwassen zoogdieren, ook bij de mens, nog zulke pluriforme stamcellen aanwezig zijn. Nieuwe zenuwcellen ontstaan niet overal in de hersenen, maar in een beperkt aantal gebieden[47]. Er vindt relatief veel neurogenese plaats in de olfactoire bulbus en de hippocampus. Neurogenese treedt ook in andere hersengebieden op, maar met een veel lagere frequentie. Er is echter nog veel onduidelijkheid over de functie van deze nieuwe cellen en in welke delen van de hersenen er wel of geen neurogenese plaatsvindt. Ericksson et al. vonden bij mensen nieuwe neuronen in de gyrus dendatus (hippocampus) (Ericksson et al. in Gross[47]). Deze studie was een omslag in de acceptatie van neurogenese bij volwassenen, omdat het onderzoek liet zien dat zelfs in de meest complexe en hoogst geëvolueerde hersenen voortdurend nieuwe neuronen worden gevormd. Er worden dus ook bij volwassenen nieuwe neuronen aan de hersenen toegevoegd en klaarblijkelijk zelfs in de cerebrale cortex[47]. Dagelijks komen er duizenden nieuwe neuronen bij in de hersenen van zoogdieren. Deze nieuwe neuronen zijn een heel klein deel van de totale hoeveelheid, maar de continue toevoeging van nieuwe neuronen kan gedurende een heel leven aanzienlijke structurele veranderingen teweegbrengen. De nieuwe neuronen hebben waarschijnlijk een functie bij leren en geheugen, gezien de locaties waar neurogenese vooral plaatsvindt (hippocampus, laterale prefrontale cortex, inferior temporale cortex en de posterior pariëtale cortex).
Na het ontstaan van letsel treden aanvankelijk neurochemische processen op die activiteit in de hersenen onderdrukken. Wanneer dit opgeheven wordt, kan dat een positieve invloed hebben op het proces van nieuwgroei van neuronen. Gebleken is dat een combinatie van training van aangedane ledematen en het onderdrukken van het gebruik van niet-aangedane ledematen leidt tot de meeste veranderingen in de motorische cortex[129].

Therapeutische mogelijkheden

Neurogenese kan relevant zijn op de lange termijn voor de ontwikkeling van therapeutische strategieën voor behandeling van hersenletsel en hersenziekten[47]. Bij adequate stimulering is er sprake van nieuwgroei van structuren[108]. Er zijn verschillende omstandigheden die de neurogenese in de gyrus dendatus bij volwassenen kunnen bevorderen (bijvoorbeeld complexiteit van de omgeving, hormonen) of kunnen tegenwerken (bijvoorbeeld acute en chronische stress). Vermindering van stimulatie leidt tot uitdoving van veldactiviteit en tot inkrimping van de representatieruimte terwijl toename van stimulatie leidt tot vermeerdering van de veldactiviteit en tot uitbreiding van de representatieruimte. Informatie is dus een factor van belang voor veranderingen in het systeem. Voorwaarden waaronder veranderingen plaatsvinden zijn dat het systeem actief is, de informatie variabel is, de informatie (biologisch) zinvol is en er sprake is van een passende context[88]. Aandacht verhoogt de activiteit in specifieke gebieden en daarmee de verwerkingscapaciteit. Aandacht is een determinant voor activiteit(-verhoging) en activiteit is een voorwaarde voor leren. Plasticiteit is dus een continu en dynamisch proces dat wordt gevoed door stimulatie en informatie.
De mate van neurogenese blijkt te worden beïnvloed door allerlei prikkels uit de leefomgeving, maar tevens door hormonen en farmaca[8], bijvoorbeeld amphetamines, fluoxetine, methylphenidate, levodopa[43,83,125]. Er is een groot aantal gevalsbeschrijvingen van een mogelijk effect van deze middelen te vinden in de literatuur. Het ontbreekt vooralsnog echter aan goed gecontroleerde groepsstudies. Recent onderzoek biedt uitzicht op het gebruik van progesteron als mogelijk hulpmiddel bij het voorkomen van vroege schade aan de hersenen. Stein, die in 1995 als één van de eersten publiceerde over neurogenese[108], vond dat progesteron wellicht een dusdanig neuroprotectieve werking heeft (zoals progesteron dat ook heeft voor de foetus in de eerste dagen na de conceptie) dat het de secundaire en tertiaire celdood na een letsel voorkomt [107]. Uit een onderzoek (Phase II double blind RCT one center study) met 100 patiënten en 25 controles, bleek dat de mortaliteit daalde van 22% naar 6,5%. De 'window of opprtunity' bedraagt hierbij minstens 24 uur. Uit dierexperimenteel onderzoek was al gebleken dat progesteron ook een grote bijdrage kan leveren aan functioneel herstel, doordat het celafbraak voorkomt, waarna de hersenen in staat zijn om de oude vaardigheden weer op te pakken. Als de verwachtingen

die Stein wekt uitkomen, dan kan dit een revolutie betekenen in de behandeling van mensen met matig tot ernstig hersenletsel, met wezenlijke (positieve) gevolgen voor de lange-termijn effecten.
Wellicht dat in de toekomst ook transplantatie van neuronaal weefsel mogelijk wordt. Mahmood concludeert op basis van dierexperimenteel onderzoek bij ratten dat zowel intracerebrale als intraveneuze transplantatie van stromacellen, verkregen uit humaan of dierlijk beenmerg, leidt tot betere functionele uitkomsten na hersentrauma[82].Dit effect wordt waarschijnlijk vooral tot stand gebracht door inductie van endogene neurogenese in de subventriculaire gebieden en in de hippocampus, en niet zozeer door differentiatie van de stromacellen tot zenuwcellen of astrocyten. Mahmood verwacht dat over enkele jaren de eerste trials worden gedaan bij mensen met een hersentrauma.

Op basis van de nu bekende processen kunnen een vijftal principes geformuleerd worden die de basis vormen voor herstel.

1. De lichaamsdelen worden gerepresenteerd in de hersenen, zowel in het sensorische als het motorisch deel. Naarmate een lichaamsdeel belangrijker is (een complexere taak moet verrichten) neemt de representatie een groter deel van de schors in. Indien van een lichaamsdeel minder wordt 'gevraagd', zal de representatie kleiner worden, waarna het 'vrijkomende' gebied onmiddellijk betrokken wordt bij taken van naastliggende gebieden. Omgekeerd geldt ook: actief gebruik, met name wanneer dit gebruik gepaard gaat met leerprocessen, vergroot de mate van representatie van het betreffende lichaamsdeel. De organisatie binnen de hersenen ligt dus niet vast maar wordt voortdurend aangepast aan de behoeftes.
2. Bij grote beschadigingen in één hersenhelft kan het vergelijkbare gebied in de andere hersenhelft een belangrijke rol spelen in het maken van een representatie.
3. Sensorische stimulatie en een verrijkte omgeving hebben invloed op dit proces van het opnieuw vastleggen van een neurale representatie van lichaamsdelen en functies.
4. Na het ontstaan van een letsel treden er allerlei processen op, zowel vanuit de hersenen zelf als vanuit de omgeving, die de activiteit in de hersenen onderdrukken. Het verminderen van die onderdrukking heeft een positieve invloed op de nieuwgroeiprocessen in de hersenen.
5. Diverse neurofarmacologische stoffen kunnen de neuroplasticiteit wellicht positief beïnvloeden. Stoffen die de activatie van de hersenen tegengaan kunnen een schadelijk effect hebben op de plasticiteit.

Hoe al deze bevindingen omgezet kunnen worden in effectieve therapeutische handelingen is vooralsnog niet eenduidig aangetoond.

5. Bewustzijnstoestand

Ernstig hersenletsel leidt in alle gevallen tot een bewusteloze toestand: coma. Er is sprake van een comateuze toestand als de patiënt de ogen niet opent, ook niet bij stimulering, en er geen opdrachten worden uitgevoerd. De score op de Glasgow Coma Scale bedraagt bij mensen met ernstig hersenletsel acht of minder[112]. Veelal is de patiënt ook afhankelijk van ondersteuning van vitale processen, zoals beademing. Alle mensen die ernstig hersenletsel op hebben gelopen en niet komen te overlijden, gaan voor kortere of langere tijd over naar een vegetatieve toestand (VT)[87]. Er is dan wel sprake van een slaap-waakritme (maar geen dag-nachtritme), beademing is niet meer nodig, maar er zijn geen gerichte reacties en is er dus nog steeds sprake van afwezigheid van het bewustzijn[2]. Wanneer de patiënt wat meer gerichte reacties laat zien komt hij/zij in een laagbewuste toestand (LB) waarin uiteenlopende automatische gedragspatronen te zien zijn, ook in reactie op de omgeving[2]. In de laagbewuste toestand is gericht gedrag inconsistent aanwezig, maar komt herhaaldelijk voor en houdt lang genoeg aan om het te kunnen onderscheiden van reflexmatig gedrag[40]. Er is pas een volledig bewuste toestand bereikt wanneer een patiënt consequent gerichte handelingen kan uitvoeren en er sprake is van adequate wederzijdse communicatie[41].

In sommige publicaties wordt er binnen (en tussen) de verschillende bewustzijnstoestanden (VT en LB) nog een onderverdeling aangebracht. Met name de door Andrews gepubliceerde indeling, gebaseerd op het oordeel van een groot aantal deskundigen in de vorm van de International Working Party on the Management of the Vegetative State, bevat drie niveaus binnen de vegetatieve toestand, een overgangsniveau naar de laagbewuste toestand en twee niveaus binnen de laagbewuste toestand[2]. De vraag is of deze indeling klinisch relevant is of prognostische waarde heeft. Voor zover bekend is hiernaar tot nu toe geen onderzoek gedaan.
Er is veel discussie (geweest) over de terminologie en de daaraan gerelateerde diagnostiek van het bewustzijnsniveau van patiënten met ernstig hersenletsel[11,41,42]. Patiënten in laagbewuste toestand worden vaak ten onrechte gediagnosticeerd als zijnde in een vegetatieve toestand. In 1996 constateerde Andrews dat bijna de helft van een groep patiënten, die meer dan 12 maanden na een trauma als 'vegetatief'

werden aangeduid, feitelijk in een laagbewuste toestand verkeerden[4]. Het is van belang een onderscheid te maken tussen patiënten in laagbewuste toestand en patiënten die in coma of een vegetatieve toestand zijn, vanwege een mogelijk significant verschil in de langetermijn outcome[40,105]. En zeker met betrekking tot het nemen van een besluit over wel of niet beginnen met behandelen bij optredende complicaties, dan wel het staken van behandelingen, is dit onderscheid van groot belang[58].

6. Prognose van herstel uit een langdurige vegetatieve toestand

De vooruitzichten op herstel van patiënten die langdurig in een VT verkeren is slecht. Niet-traumatisch hersenletsel leidt over het algemeen tot een slechtere outcome dan traumatisch hersenletsel[3,41]. Kinderen die na traumatisch letsel na drie maanden nog in een VT verkeren, hebben 32% kans om binnen één jaar na letsel alsnog bij bewustzijn te komen, 30% kans om in een VT te blijven, 24% kans om in een LB te komen en 14% kans om te overlijden[89]. Voor kinderen met niet-traumatisch hersenletsel zijn deze kansen, respectievelijk: 0%, 94%, 3% en 3%.

Indien iemand langdurig in een VT heeft verkeerd, zal herstel tot bewustzijn gepaard gaan met ernstige fysieke beperkingen en cognitieve problemen. Hoewel het herstel nog lang kan door gaan, is het tempo in de eerste maanden na het ongeval veel hoger dan langer na het ontstaan van het letsel[87]. Het komt zelden voor dat iemand na één jaar nog uit VT komt. De Multi Society Task Force on Persistent Vegetative State besloot dat een VT twaalf maanden na traumatische letsel als permanent kan worden beschouwd[89]. Bij niet-traumatische letsels kan de VT na drie maanden als permanent worden beschouwd. In Nederland wordt door de Gezondheidsraad ten aanzien van een niet-traumatisch letsel een ruimere marge van 6 maanden aangehouden[37]. Bij patiënten in een langdurige VT veronderstelt men een zeer slechte prognose. De levensverwachting is over het algemeen relatief kort met veel kans op complicaties[58]. Jennett geeft aan dat in dergelijke situaties in veel gevallen tussen directe familieleden en behandelaars wordt afgesproken om, ingeval van optredende complicaties, af te zien van verdere medische behandeling. Dit is een procedure die vaak gehanteerd wordt bij de behandeling van terminaal zieke mensen. Pranger veronderstelde dat ook in Nederland veel mensen, die in een langdurige VT zijn, op deze manier sterven[96]. In recent onderzoek wordt dit beeld wel bevestigd, zij het met geringere aantallen dan verwacht. Lavrijsen vond dat in de periode van 1-1-2001 tot 1-9-2003 in alle verpleeghuizen in Nederland 24 patiënten in VT op die manier zijn gestorven, dat 10 patiënten stierven aan complicaties ondanks gerichte behandelingen en dat 9 patiënten zijn gestorven door het staken van de kunstmatige toediening van voeding en vocht[74]. Het toedienen van voeding op een kunstmatige manier wordt daarbij aangemerkt als medisch handelen dat in de gegeven situatie als ongewenst kan worden beschouwd. Een besluit om kunstmatige voeding te staken is onderhevig aan juridische, medische, ethische en emotionele overwegingen[27,53,73] en is sterk cultuur bepaald[26,58,95].

7. Neurofysiologische processen

Neurofysiologische processen kunnen globaal worden onderverdeeld in processen waar de focus ligt op (veranderingen) in de algemene fysiologische toestand (tonische activiteit), en processen waar de focus ligt op reacties op interne of externe prikkels (fasische activiteit). Tonische activiteit kan inzicht geven in de algehele lichamelijke gesteldheid, al dan niet in relatie tot de externe omgeving. Zo zijn toestanden als arousal, angst, woede, verschillende slaapfases en bewustzijnverlagingen als gevolg van anesthesie meetbaar met behulp van verscheidene (neuro-) fysiologische parameters. Daarnaast kan worden onderzocht of er een disbalans bestaat binnen de lichamelijke toestand als gevolg van stress of ziekten. Fasische activiteit geeft ten eerste informatie over de primaire activiteit van het zenuwstelsel, bijvoorbeeld het opmerken (oriënteren, schrikken) van een omgevingsprikkel. Met behulp van de meting van fasische activiteit kan tevens een beeld worden verkregen van bepaalde vormen van leren, zoals gewenning (habituatie) en conditionering. Ten slotte is het ook mogelijk om met de meting van fasische activiteit inzicht te verkrijgen in het ervaren van emoties en/of het verwerken van informatie.

Het autonome zenuwstelsel (AZS) is dat deel van het zenuwstelsel dat van belang is voor de aanpassing aan nieuwe situaties nadat die zijn waargenomen en geëvalueerd door het centraal zenuwstelsel.
Het AZS bestaat uit twee delen: het sympathische en het parasympathische deel, welke respectievelijk een activerende, energieverbruikende en een op herstel gerichte, energiebesparende functie hebben. De activiteit van het AZS is te bestuderen aan de hand van de huidgeleiding (electrodermale activiteit, EDA) die iets zegt over de interne arousal naar aanleiding van interne of externe prikkels[18] en de hartslagvariabiliteit (HSV) die informatie geeft over aandacht en verwerking van interne of externe prikkels[22].

Om de verwerking van informatie in de hersenen zelf te bestuderen kan gebruik gemaakt worden van het

registreren van hersenactiviteit met behulp van een EEG in de vorm van evoked potentials (EPs)[49]. Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEPs) geven inzicht in de verwerking van (eenvoudige) geluiden, Somatosensory Evoked Potentials (SSEPs) in de verwerking van aanraking en Visual Evoked Potentials (VEPs) in de verwerking van (eenvoudige) visuele prikkels. Om de daaropvolgende cognitieve verwerking van stimuli te bestuderen kan gebruik worden gemaakt van Event Related Potentials (ERPs) [25,90].

Om een goed beeld te krijgen van de neurofysiologische toestand van patiënten met hersenletsel gedurende het eventuele herstelverloop is het aan te bevelen om zowel eenvoudige als complexe stimuli aan te bieden waarbij verschillende tonische en fasische processen in kaart worden. Op die manier worden neurofysiologische processen vanaf de lagere niveaus van verwerking tot aan de hogere cognitieve niveaus onderzocht.

Na ernstig hersenletsel zijn bij patiënten in een vegetatieve of laagbewuste toestand de neurofysiologische functies op meerdere niveaus grotendeels verstoord[34,48,65,71,119]. Veranderingen, zowel verbetering als verslechtering, in de klinische toestand (o.a. het bewustzijn) van deze patiënten brengen veranderingen met zich mee in neurofysiologische functies[48,54,68,102]. Het meten van neurofysiologische activiteit kan daarom een belangrijke methode zijn om meer inzicht te krijgen in mogelijke veranderingen van de bewustzijnstoestand.
Ten eerste kunnen neurofysiologische metingen objectieve, aanvullende diagnostische informatie geven over een niet-responsieve patiënt, zoals over de plaats en ernst van het hersenletsel, over stoornissen in de zintuigfuncties en over de verwerking van omgevingsprikkels (zoals pijn, spraak of emotionele prikkels)[48,71,101]. Daarnaast kan er op basis van neurofysiologische gegevens onderscheid worden gemaakt tussen verschillende niveaus van bewustzijn (bijvoorbeeld tussen patiënten in een vegetatieve of in een laagbewuste toestand)[16,48,62,65,68]. En ten derde blijken bepaalde neurofysiologische en -anatomische parameters zoals EPs (BAEPs, VEPs, SSEPs), ERPs (P300, Mismatch Negativity) en CT-scans van prognostische waarde te zijn[34,49,61,81,119,126].

Recent onderzoek laat zien dat externe stimuli (zoals bijvoorbeeld geluiden) bij VT patiënten corticale activiteit op kunnen wekken[65,71,92,100]. Deze activiteit blijft dan echter beperkt tot nog enkele werkende geïsoleerde 'corticale eilandjes'[86,94,99], die niet geïntegreerd zijn in een informatieverwerkingsnetwerk. Daardoor kan er geen sprake zijn van enig begripsvermogen[97]. Dat blijkt onder meer uit onderzoek naar het hersenmetabolisme van patiënten in VT. Laureys vond hierin een vermindering van ongeveer 50% in vergelijking met gezonde mensen[69,70]. Daarnaast blijkt in VT de hersenactiviteit in verschillende gebieden niet aan elkaar gerelateerd te zijn, hetgeen een uiting is van een disconnectie tussen verschillende actieve hersengebieden[17,69]. Postmortem onderzoek laat zien dat vegetatieve patiënten weliswaar een structureel normale hersenschors hadden[1], maar zonder enige verbinding met andere gebieden zoals de thalamuskernen.

Patiënten in een laagbewuste toestand[40] onderscheiden zich van VT patiënten door hun vermogen om zichtbaar en (in)consistent op de omgeving te reageren. Neurofysiologisch onderzoek laat zien dat, anders dan in VT, in LB ook de associatieve hersengebieden (secundair en tertiair) worden geactiveerd door externe prikkels zoals geluiden of pijn. Deze gebieden zijn noodzakelijk voor bewuste waarneming van prikkels[6]. In een aantal studies vond men zelfs bij patiënten in LB hersenactiviteit als reactie op geluiden en op pijnprikkels, die gelijk was aan de hersenactiviteit in een gezonde controlegroep[17,72,101].
Daarnaast zijn verschillen gevonden in reactiviteit van het AZS tussen patiënten in VT of in LB[48,54,63,110,113]. Na een ernstig hersenletsel blijkt het AZS ontregeld te zijn, wat zich manifesteert in een verlaagde electrodermale activiteit en een verstoorde hartslagvariabiliteit[54,110,113]. Bij verbetering van het bewustzijnsniveau laten patiënten een hogere sympathische en een lagere parasympatische activiteit zien. Dit komt tot uiting in een hogere EDA en in een hogere frequentie van de hartslagvariabiliteit die met name wordt bepaald door een verhoging van de bloeddruk en lichaamstemperatuur.

Studies waarin ERPs werden gemeten laten zien dat deze potentialen soms kunnen worden opgeroepen in coma, VT en LB[50,64]. Dit gebeurde met name wanneer gebruik wordt gemaakt van complexe stimuli zoals de naam van de patiënt, spraak of muziekinstrumenten[60,65,72,85]. Grote verschillen in deze potentialen tussen patiënten in coma, VT of LB zijn niet gevonden. Wel blijkt het aanwezig zijn van een (cognitieve) ERP zoals de P300 en de Mismatch Negativity, voorspellend te zijn voor het ontwaken uit coma[33,48,81] of voor het niet ontwikkelen van een langdurige VT[34] en functionele outcome[49].
Steeds meer neurofysiologisch onderzoek is dan ook gericht op het onderzoeken van het herstelvermogen en de mogelijkheden om deze herstelpotentie te stimuleren en optimaal te benutten[93]. Recentelijk werd de Mismatch Negativity (MMN), een ERP, onderzocht op voorspellende waarde in de acute fase[34]. Wanneer deze ERP aanwezig is, blijkt er 100% zekerheid te bestaan op herstel uit coma. In deze studie werden grotendeels patiënten onderzocht met een niet-traumatisch hersenletsel.

De hier beschreven onderzoeksresultaten laten zien dat neurofysiologische technieken het inzicht in en de kennis van de pathologie en het herstelverloop van ernstig hersenletsel kunnen vergroten. Het meten van functionele neurofysiologische activiteit gedurende een behandeling blijkt van diagnostische zowel als van prognostische waarde te kunnen zijn.

8. Maatschappelijk belang

Het aantal mensen met langetermijn beperkingen na hersenletsel is groot en de problematiek brengt zeer hoge financiële en maatschappelijke kosten met zich mee[10,15]. Er zijn hoge kosten verbonden aan de verpleging en verzorging, het revalidatieproces, en eventueel langdurig verblijf in een vervolginstelling. Hersenletsel leidt niet alleen tot medische zorg, maar ook tot verzuimdagen op het werk en arbeidsongeschiktheid. Het verlies van het aantal arbeidsjaren is hoog. Intensieve revalidatie kan op de langetermijn kostenbesparend werken door het bevorderen van herintreden in het arbeidsproces en het beter functioneren van het sociale systeem, waardoor minder een beroep gedaan hoeft te worden op gezondheidszorgvoorzieningen[45].
Hersenletsel heeft ook grote gevolgen voor de familie, hetgeen van invloed is op het maatschappelijk functioneren van familieleden met alle (materiële) gevolgen van dien[117,122]. Ook hier geldt dat een gerichte aanpak die gevolgen kan beperken, hetgeen de maatschappij ten goede zal komen.

9. Behandelprogramma's

Patiënten in een vegetatieve toestand of laagbewuste toestand worden, met uitzondering van het behandelprogramma van RCL, in Nederland niet opgenomen in de reguliere revalidatie[29]. Meestal worden deze patiënten verwezen naar een verpleeghuis, soms gaan ze naar huis Sommige verpleeghuizen beschikken over een specifiek behandelprogramma, andere niet. Doel van dergelijke post-acute, intensieve revalidatieprogramma's is om het herstel van functies te maximaliseren, de beperkingen te minimaliseren en de langetermijn kosten voor de zorg van de patiënt voor de rest van zijn leven te minimaliseren[46]. De programma's verschillen veel van elkaar. Sommige programma's heten hetzelfde, maar de inhoud is heel verschillend, of ze heten verschillend en de inhoud is hetzelfde. Programma's variëren bijvoorbeeld in de setting waar ze worden uitgevoerd (ziekenhuis, verpleeghuis, revalidatiecentrum), in het beroep van de behandelaars, in de patiëntpopulatie en in intensiteit en kwaliteit van de behandeling[118].
Wereldwijd worden sensorische stimuleringsprogramma's toegepast als behandeling voor patiënten in coma, vegetatieve toestand en laagbewuste toestand[32]. De inhoud van deze stimuleringsprogramma's varieert van sensorische stimulatie tot sensorische regulatie en van unimodale tot multimodale stimulering[31]. Sensorische stimulatie wordt toegepast om het niveau van arousal en bewustzijn te verhogen door stimulatie van het ascenderende, reticulaire activatie systeem (Ascending Reticular Activating System of ARAS) (Tolle & Reimer, 2003 in [32]). Het doel is om de input uit de omgeving te versterken via alle vijf de sensorische paden, in een frequentie, met een duur en een intensiteit die ver uitgaat boven de gebruikelijke benadering in ziekenhuizen [80].

10. Effectonderzoek

Omdat hersenletsel een grote impact heeft op zowel de persoon met hersenletsel als op de familie, is het belangrijk om te weten of dergelijke intensieve behandelprogramma's effect hebben op herstel uit een vegetatieve of laagbewuste toestand.
Er is een aantal studies die het effect van sensorische stimulatieprogramma's voor volwassen patiënten evalueren[39,56]. Stimulatie kan het arousal niveau van comateuze en vegetatieve patiënten verhogen. Er is tot nu toe echter niet overtuigend bewezen dat zintuiglijke stimulatie enige verandering in bewustzijn bewerkstelligt[79,80,127]. Ondanks dit gebrek aan bewijs is het uitvoeren van sensorische stimulatie voor patiënten in coma en vegetatieve toestand sterk toegenomen in de (Westerse) wereld[128].
Er zijn enkele studies die enige onderbouwing bieden voor het effect van intensieve revalidatieprogramma's[28,52,103]. In deze studies werd gevonden dat patiënten die langzaam herstellen na ernstig hersenletsel op termijn nog significante functionele vooruitgang kunnen boeken. Semlyen et al. vonden dat intensieve multidisciplinaire revalidatie effectiever is dan monodisciplinaire revalidatie[103]. Er is dus onderbouwing voor de gedachte dat intensieve revalidatie op zijn minst toegevoegde waarde heeft naast het spontaan herstel[46]. De meeste studies zijn echter methodologisch zwak, omdat bijvoorbeeld de onderzoeksgroep klein is, er retrospectief onderzoek wordt gedaan, een controlegroep ontbreekt, etc.[128]. De vraag is of het wel mogelijk is op die manier een afdoend sterk onderzoek uit te voeren[120].
Wanneer de onderzoeken worden beoordeeld op wetenschappelijke evidence-based criteria, bestaat er geen bewijs dat sensorische stimulatie het verloop van neurologisch herstel beïnvloedt met eventuele gevolgen voor de uiteindelijke neurologische outcome en de snelheid waarmee het hoogste eindniveau bereikt wordt.

In een systematische review werden maar drie studies gevonden met een gerandomiseerde controlegroep en werd de conclusie getrokken dat er tot nu toe geen betrouwbaar bewijs is geleverd van de effectiviteit van multimodale sensorische stimuleringsprogramma's bij patiënten in coma of vegetatieve toestand, ook al kan een mogelijk effect op basis van deze reviewstudie ook niet worden uitgesloten[79].
Dat er tot nu toe nog geen effect is gevonden, wil nog niet zeggen dat sensorische stimulatie en/of intensieve revalidatie geen effect heeft. Er is behoefte aan goed onderzoek naar effectieve behandelingen voor mensen in vegetatieve en laagbewuste toestand. Onderzoek dient plaats te vinden binnen een goed vormgegeven onderzoeksopzet[120]. Deze constatering vormt de basis voor de opzet van dit effectonderzoek.

11. Literatuur

1. Adams, J. H., Graham, D. I., & Jennett, B. (2000). The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*, *123*, 1327-1338.
2. Andrews, K. (1996). International working party on the management of the vegetative state. *Brain Injury*, *10*, 797-806.
3. Andrews, K. (1996). *The vegetative state: persisting problems.* Paper presented at the The vegetative state: persisting problems, London.
4. Andrews, K., Murphy, L., Munday, R., & Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *British Medical Journal*, *313*, 13-16.
5. Ashwal, S. (2005). Recovery of consciousness and life expectancy of children in a vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 190 -197.
6. Baars, B. J., Ramsoy, T. Z., & Laureys, S. (2003). Brain, conscious experience and the observing self. *Trends in Neurosciences*, *26*, 671-5.
7. Bach-y-Rita, P. (1980). *Recovery of function: Theoretical considerations for brain injury rehabilitation.* Hans Huber Publishers, Bern.
8. Bach-y-Rita, P. (2000). Conceptual issues relevant to present and future neurlogic rehabilitation. In: H. S. Levin & J. Grafman (Eds.), *Cerebral reorganization of function after brain damage* (pp. 357-379). New York: Oxford University Press.
9. Bach-y-Rita, P. (2003). Late postacute neurologic rehabilitation: Neuroscience, engineering, and clinical programs. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *84*, 1100-1108.
10. Balen, H. G. G., van. (1992). *Mensen met een verworven hersenletsel: probleeminventarisatie. Epidemiologie en retrospectief statusonderzoek.* Nijmegen: St. Maartenskliniek, St. Radboudziekenhuis, Katholieke Universiteit Nijmegen.
11. Bates, D. (2005). The vegetative state and the Royal College of Physicians guidance. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 175 -183.
12. Beadle, O. R. (2005). Management of sexually intrusive behaviour following adolescent TBI (abstract). *Brain Injury*, *19, Supplement 1*, 6.
13. Beaumont, G. J., & Kenealy, P. M. (2005). Incidence and prevalence of the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 184 -189.
14. Benton, A., & Tranel, D. (2000). Historical notes on reorganization of function and neuroplasticity. In: H. S. Levin & J. Grafman (Eds.), *Cerebral reorganization of function after brain damage* (pp. 3-23). New York: Oxford University Press.
15. Bergsma, A. (1998). *Hoofdzaken. Gevolgen en kosten van ziekten van het zenuwstelsel en psychische stoornissen.* Sdu Uitgevers, Den Haag.
16. Boly, M., Faymonville, M.-E., Peigneux, P., Lambermont, B., Damas, P., Del Fiore, G., Degueldre, C., Franck, G., Luxen, A., Lamy, M., et al. (2004). Auditory processing in severely brain Injured patients: Differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of Neurology*, *61*, 233-238.
17. Boly, M., Faymonville, M., Peigneux, P., Lambermont, B., Damas, F., Luxen, A., Lamy, M., Moonen, G., Maquet, P., & Laureys, S. (2005). Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 283 -289.
18. Boucsein, W. (1993). Methodological issues in electrodermal measurement. In: J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles & J. H. Gruzelier (Eds.), *Progress in electrodermal research* (pp. 31-41). New York: Plenum Press.
19. Brooks, D. N. (1991). The head-injured family. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 155-188.
20. Brooks, N., Campsie, L., Symington, C., Beattie, A., & McKinley, W. (1987). The effects of severe head injury on patient and relative within seven years of injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *2*, 1-13.
21. Brown, M., & Vandergoot, D. (1998). Quality of life for individuals with traumatic brain injury: comparison with others living in the community. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *13*, 1-23.
22. Brownley, K. A., Hurwitz, B. E., & Schneiderman, N. (2000). Cardiovascular psychophysiology. In: J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 224-264). Cambridge: Cambridge University Press.

23. Bullinger, M., & TBI Consensus Group. (1999). *Quality of life in patients with traumatic brain injury. Basic issues, assessment and recommendations.* Hamburg: Unversity of Hamburg.
24. Conforto, A. B., Kaelin-Lang, A., & Cohen, L. G. (2002). Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Annals of Neurology*, *51*, 122-125.
25. Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Larson, C. L. (2000). Human electroencephalography. In: J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 27-52). Cambridge: Cambridge University Press.
26. Dolce, G., & Sazbon, L. (Eds.). (2002). *The post-traumatic vegetative state.* Thieme, Stuttgart/New York.
27. Dupuis, H. M. (1994). *Wel of niet behandelen? Baat het niet, dan schaadt het wél.* Ambo, Baarn.
28. Eames, P., Cotterill, G., Kneale, T. A., Storrar, A. L., & Yeomans, P. (1995). Outcome of intensive rehabilitation after severe brain injury: a long-term follow-up study. *Brain Injury*, *10*, 631-650.
29. Eilander, H. J. (2001). Bewustzijnsstoornissen na niet-aangeboren hersenletsel bij kinderen en jongeren: achtergronden en behandelmogelijkheden. In: M. H. J. Wolters-Schweitzer & C. L. Beuger (Eds.), *Het brein belicht: opstellen over niet-aangeboren hersenletsel* (pp. 113-127). Utrecht: LEMMA BV.
30. Eilander, H. J. (2003). Niet-aangeboren hersenletsel. In: M. J. Meihuizen-de Regt, J. M. H. de Moor & A. H. M. Mulders (Eds.), *Kinderrevalidatie* (pp. 302-331). Assen: Van Gorcum.
31. Eilander, H. J., & Es, D., van. (2000). *Onderzoek naar het effect van intensieve neurorevalidatie bij jeugdigen met bewustzijnsstoornissen.* Tilburg: Revalidatiecentrum Leijpark.
32. Elliott, L., & Walker, L. (2005). Rehabilitation interventions for vegetative and minimally conscious patients. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 480-493.
33. Fischer, C., & Luauté, J. (2005). Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 372 -380.
34. Fischer, C., Luaute, J., Adeleine, P., & Morlet, D. (2004). Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*, *63*, 669-673.
35. Gan, C., & Schuller, R. (2002). Family system outcome following acquired brain injury: clinical and research perspectives. *Brain Injury*, *16*, 311-322.
36. Gazzaniga, M. S. (Ed.) (2000). *The new cognitive neurosciences.* A Bradford Book/The Mit Press, Cambridge.
37. Gezondheidsraad. (1994). *Patiënten in een vegetatieve toestand.* Den Haag: Gezondheidsraad.
38. Giacino, J., & Whyte, J. (2005). The vegetative and minimally conscious states: current knowledge and remaining questions. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *20*, 30-50.
39. Giacino, J. T. (1996). Sensory stimulation: theoretical perspectives and the evidence for effectiveness. *NeuroRehabilitation*, *6*, 69-78.
40. Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., Kelly, J. P., Rosenberg, J. H., Whyte, J., Zafonte, R. D., et al. (2002). The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology*, *58*, 349-353.
41. Giacino, J. T., & Kalmar, K. (1997). The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *12*, 36-51.
42. Giacino, J. T., & Kalmar, K. (2005). Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 166 -174.
43. Giacino, J. T., & Trott, C. T. (2004). Rehabilitative management of patients with disorders of consciousness. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *19*, 254-265.
44. Grafman, J. (2000). Conceptualizing functional neuroplasticity. *Journal of Communication Disorders*, *33*, 345-356.
45. Gray, D. S. (2000). Slow-to-recover severe traumatic brain injury: a review of outcomes and rehabilitation effectiveness. *Brain Injury*, *14*, 1003-1014.
46. Gray, D. S., & Burnham, R. S. (2000). Preliminary outcome analysis of a long-term rehabilitation program for severe acquired brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *81*, 1447-1456.
47. Gross, C. G. (2000). Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nature Reviews Neuroscience*, *1*, 67-73.
48. Guérit, J. M. (2005). Neurophysiological patterns of vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 357 -371.
49. Guérit, J. M., Tourtchaninoff, M., de, Soveges, L., & Mahieu, P. (1993). The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiologie Clinique*, *23*, 209-226.
50. Guérit, J. M., Verougstraete, D., Tourtchaninoff, M., de, Debatisse, D., & Witdoeckt, C. (1999). ERPs obtained with the auditory oddball paradigm in coma and altered states of consciousness: clinical relationships, prognostic value, and origin of components. *Clinical Neurophysiology*, *110*, 1260-1269.
51. Hawley, C. A. (2003). Reported problems and their resolution following mild, moderate and severe traumatic brain injury amongst children and adolescents in the UK. *Brain Injury*, *17*, 105-129.

52. Hedrick, W. P., Pickelman, H. L., & Walker, W. (1995). Analysis of demographic and functional subacute (transitional) rehabilitation data. *Brain Injury*, *9*, 563-573.

53. Heyink, J. W., Hania, P., Tijmstra, T., & Minderhoud, J. M. (1992). *Langdurig coma: ervaringen van familieleden.* Groningen: Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken.

54. Hildebrandt, H., Zieger, A., Engel, A., Fritz, K. W., & Bussmann, B. (1998). Differentiation of autonomic nervous activity in different stages of coma displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *248*, 46-52.

55. Hoenderdaal, P. L., Sleeboom-van Raaij, C. J., Vrancken, P. H., & Zegerius, L. (2002). *Niet-aangeboren hersenletsel en arbeid. Informatie voor begeleiders en verzorgers.* Lemma, Utrecht.

56. Horn, S., Shiel, A., McLellan, L., Campbell, M., Watson, M., & Wilson, B. (1993). A review of behavioural assessment scales for monitoring recovery in and after coma with pilot data on a new scale of visual awareness. *Neuropsychological Rehabilitation*, *3*, 121-137.

57. Jacobs, H. E. (1988). The Los Angeles head injury survey: procedures and initial findings. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *69*, 425-431.

58. Jennett, B. (2002). *The vegetative state: medical facts, ethical and legal dilemmas.* Cambridge University Press.

59. Johnston, M. V., & Miklos, C. S. (2002). Activity-related quality of life in rehabilitation and traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *83*, S26-S38.

60. Jones, S. J., Vaz Pato, M., Sprague, L., Stokes, M., Munday, R., & Haque, N. (2000). Auditory evoked potentials to spectro-temporal modulation of complex tones in normal subjects and patients with severe brain injury. *Brain*, *123*, 1007-1016.

61. Kane, N. M., Butler, S. R., & Simpson, T. (2000). Coma outcome prediction using event-related potentials: P3 and mismatch negativity. *Audiology & Neuro-Otology*, *5*, 186-191.

62. Kobylarz, E. J., & Schiff, N. D. (2005). Neurophysiological correlates of persistent vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 323 -332.

63. Kotchoubey, B. (2005). Event-related potentials, cognition, and behavior: a biological approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *xx*, 1-24.

64. Kotchoubey, B., Lang, S., Baales, R., Herb, E., Maurer, P., Mezger, G., Schmalohr, D., Bostanov, V., & Birbaumer, N. (2001). Brain potentials in human patients with extremely severe diffuse brain damage. *Neuroscience Letters*, *301*, 37-40.

65. Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A., Bostanov, V., & Birbaumer, N. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state. *Clinical Neurophysiology*, *116*, 2441-2453.

66. Kraus, J. F., Black, M., Hessol, N., Ley, P., Rokaw, W., Sullivan, C., Bowers, S., Knowlton, S., & Marshall, L. (1984). The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *American Journal of Epidemiology*, *119*, 186-201.

67. Kreuter, M., Sullivan, M., Dahllöf, A. G., & Siösteen, A. (1998). Partner relationships, functioning, mood and global quality of life in persons with spinal cord injury and traumatic brain injury. *Spinal Cord*, *36*, 252-261.

68. Laureys, S., Faymonville, M. E., Luxen, A., Lamy, M., Franck, G., & Maquet, P. (2000). Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *The Lancet*, *355*, 1790-1791.

69. Laureys, S., Faymonville, M. E., Peigneux, P., Damas, P., Lambermont, B., Del Fiore, G., Degueldre, C., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., et al. (2002). Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage*, *17*, 732-41.

70. Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., & Maquet, P. (1999). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *NeuroImage*, *9*, 377-82.

71. Laureys, S., Owen, A. M., & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, *3*, 537-46.

72. Laureys, S., Perrin, F., Faymonville, M. E., Schnakers, C., Boly, M., Bartsch, V., Majerus, S., Moonen, G., & Maquet, P. (2004). Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*, *63*, 916-918.

73. Lavrijsen, J. C. M. (2005). *Patients in a vegetative state Diagnosis, prevalence and long-term care in Dutch nursing homes.* Radboud Universiteit, Nijmegen.

74. Lavrijsen, J. C. M., Bosch, J. S. G., van den, Koopmans, R. T. C. M., & Weel, C. v. (2005). Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *76*, 1420-1424.

75. Leach, L. R., Frank, R. G., Bouman, D. E., & Farmer, J. (1994). Family functioning, social support and depression after traumatic brain injury. *Brain Injury*, *8*, 599-606.

76. Levin, H. S., Ewing-Cobbs, L., & Eisenberg, H. M. (1995). Neurobehavioral outcome of pediatric closed head injury. In: S. H. Broman & M. E. Michel (Eds.), *Traumatic head injury in children* (pp. 70-94). New York: Oxford University Press.

77. Levin, H. S., & Grafman, J. (Eds.). (2000). *Cerebral reorganization of function after brain damage.* Oxford University Press, New York.

78. Lezak, M. D. (1988). Brain damage is a family affair. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *10*, 111-123.

79. Lombardi, F., Taricco, M., De Tanti, A., Telaro, E., & Liberati, A. (2002). Sensory stimulation of brain-injured individuals in coma or vegetative state: results of a Cochrane systematic review. *Clinical Rehabilitation*, *16*, 464-472.

80. Lombardi, F., Taricco, M., Tanti, A., de, Telaro, E., & Liberati, A. (2002). Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001427. DOI: 10.1002/14651858.CD001427*.

81. Luauté, J., Fischer, C., Adeleine, P., Morlet, D., Tell, L., & Boisson, D. (2005). Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *86*, 917-23.

82. Mahmood, A. (2005). Biologic transplantation and traumatic brain injury (abstract). *Brain Injury*, *19, Supplement 1*, 45.

83. Matsuda, W., Komatsu, Y., Yanaka, K., & Matsumura, A. (2005). Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 414-427.

84. Mauss-Clum, N., & Ryan, M. (1981). Brain injury and the family. *Journal of Neurosurgical Nursing*, *13*, 165-169.

85. Mazzini, L., Zaccala, M., Gareri, F., Giordano, A., & Angelino, E. (2001). Long-latency auditory-evoked potentials in severe traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *82*, 57-65.

86. Menon, D. K., Owen, A. M., Williams, E. J., Minhas, P. S., Allen, C. M. C., Boniface, S. J., Pickard, J. D., Kendall, I. V., Downey, S. P. M. J., Clark, J. C., et al. (1998). Cortical processing in persistent vegetative state. *The Lancet*, *352*, 200.

87. Minderhoud, J. M. (2003). *Traumatische hersenletsels.* Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Mechelen.

88. Mulder, T., & Hochstenbach, J. (2003). Plasticiteit en flexibiliteit. In: J. A. M. Vandermeulen, M. M. A. Derix, C. J. J. Avezaat, T. Mulder & J. W. Strien, van (Eds.), *Niet-aangeboren hersenletsel bij volwassenen* (pp. 71-82). Maarssen: Elsevier gezondheidszorg.

89. Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State (1994b). Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1572-1579.

90. Näätänen, R., Gaillard, A. W. K., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, *42*, 313-29.

91. Orsillo, S. M., McCaffrey, R. J., & Fisher, J. M. (1993). Siblings of head-injured individuals: a population at risk. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *8*, 102-115.

92. Owen, A. M., Coleman, M. R., Menon, D. K., Johnsrude, I. S., Rodd, J. M., Davis, M. H., Taylor, K., & Pickard, J. D. (2005). Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined pet and fmri study. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 290 -306.

93. Pickard, J. D. (2005). Part II: Functional imaging, electrophysiology and mechanical intervention. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 272 -275.

94. Plum, F., Schiff, N., Ribary, U., & Llinás, R. (1998). Coordinated expression in chronically unconscious persons. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *353*, 1929-1933.

95. Pranger, D. (1992). *Het beëindigen van kunstmatige voeding bij aanhoudend vegeterende patiënten.* Vrije Universiteit, Amsterdam.

96. Pranger, D. (2001). De rechten van de hersenbeschadige patiënten in een langdurige of permanente vegetatieve toestand. *Acta Medica Catholica*.

97. Robertson, I. H., & Murre, J. M. J. (1999). Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychological Bulletin*, *125*, 544-575.

98. Rourke, B. P., Bakker, D. J., Fisk, J. L., & Strang, J. D. (1986). *Child neuropsychology. An introduction to theory, research, and clinical pratice.* The Guilford Press, New York.

99. Schiff, N., Ribary, U., Plum, F., & Llinás, R. (1999). Words without mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*, 650-656.

100. Schiff, N. D., Ribary, U., Rodriguez Moreno, D., Beattie, B., Kronberg, E., Blasberg, R., Giacino, J., McCagg, C., Jins, J. J., Llinás, R., et al. (2002). Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain*, *125*, 1210-1234.

101. Schiff, N. D., Rodriguez-Moreno, D., Kamal, A., Kim, K. H., Giacino, J. T., Plum, F., & Hirsch, J. (2005). fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology*, *64*, 514-23.

102. Schnakers, C., Majerus, S., & Laureys, S. (2005). Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: preliminary findings. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 381-388.

103. Semlyen, J. K., Summers, S. J., & Barnes, M. P. (1998). Traumatic brain injury: efficacy of multidisciplinary rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *79*, 678-683.

104. Shaw, C. A., & McEachern, J. C. (Eds.). (2001). *Toward a theory of neuroplasticity.* Psychology Press, Hove.

105. Shiel, A., & Wilson, B. A. (2005). Can behaviours observed in the early stages of recovery after traumatic brain injury predict poor outcome? *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 494-502.

106. Snow, J. H., & Hooper, S. R. (1994). *Pediatric traumatic brain injury.* Sage Publications, Thousand Oaks.

107. Stein, B. M. (2005). Neurosteroids in traumatic brain injury: recent developments (abstract). *Brain Injury*, *19, Supplement 1*, 29.

108. Stein, D. G., Brailowsky, S., & Will, B. (1995). *Brain repair.* Oxford University Press, New York.

109. Steindler, D. A., & Pincus, D. W. (2002). Stem cells and neuropoiesis in the adult human brain. *The Lancet*, *359*, 1047-1054.

110. Su, C., Kuo, T. B., Kuo, J., Lai, H., & Chen, H. I. (2005). Sympathetic and parasympathetic activities evaluated by heart-rate variability in head injury of various severities. *Clinical Neurophysiology*, *116*, 1273-1279.

111. Taylor, H. G., Yeates, K. O., Wade, S. L., Drotar, D., Klein, S. K., & Stancin, T. (1999). Influences on first-year recovery from traumatic brain injury in children. *Neuropsychology*, *13*, 76-89.

112. Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet*, *2*, 81-84.

113. Turkstra, L. S. (1995). Electrodermal response and outcome from severe brain injury. *Brain Injury*, *9*, 61-80.

114. Vandermeulen, J. A. M., Ansink, B. J. J., & Defares, P. B. (Eds.). (1997). *Handboek posttraumatisch stoornissen bij kinderen met niet-aangeboren hersenletsel.* De Tijdstroom, Utrecht.

115. Vandermeulen, J. A. M., Derix, M. M. A., Avezaat, C. J. J., Mulder, T., & Strien, J. W., van (Eds.). (2003). *Niet-aangeboren hersenletsel bij volwassenen.* Elsevier gezondheidszorg, Maarssen.

116. Visser-Meily, A. (2005). *Caregivers, partners in stroke rehabilitation. Mantelzorgers, partners bij CVA revalidatie.* University of Utrecht, Utrecht.

117. Vos, L., de, & Eilander, H. J. (1994). *Hersenletsel: gevolgen voor de getroffene en de omgeving.* Swets & Zeitlinger, Lisse.

118. Walker, W. C., Kreutzer, J. S., & Witol, A. D. (1996). Level of care options for the low-functioning brain injury survivor. *Brain Injury*, *10*, 65-75.

119. Wardlaw, J. M., Easton, V. J., & Statham, P. (2002). Which CT features help predict outcome after head injury? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *72*, 188-192.

120. Whyte, J. (2003). Clinical trials in rehabilitation: what are the obstacles? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *82*, S16-21.

121. Willer, B. S., Allen, K. M., Liss, M., & Zicht, M. S. (1991). Problems and coping strategies of individuals with traumatic brain injury and their spouses. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *72*, 460-464.

122. Williams, J. M., & Kay, T. (Eds.). (1991). *Head injury: a family matter.* Paul H. Brookes Publishing Co, Baltimore.

123. Wolters-Schweitzer, M. H. J., & Beuger, C. L. (Eds.). (2001). *Het brein belicht. Opstellen over niet-aangeboren hersenletsel.* Uitgeverij Lemma B.V., Utrecht.

124. Ylvisaker, M., & Feeney, T. J. (1998). *Collaborative brain injury intervention. Positive everyday routines.* Singular Publishing Group, San Diego.

125. Zafonte, R. D., Lexell, J., & Cullen, N. (2000). Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 1. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *15*, 1179-1182.

126. Zandbergen, E. G. J., Haan, R. J., de, Stoutenbeek, C. P., Koenraad, J. H. T. M., & Hijdra, A. (1998). Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *The Lancet*, *352*, 1808-1812.

127. Zasler, N. D. (2001). Coma stimulation? Retrieved 26-11-2001 from: http://www.biausa.org/askdoctor/comastim.htm.

128. Zasler, N. D., Kreutzer, J. S., & Taylor, D. (1991). Coma stimulation and coma recovery. *NeuroRehabilitation*, *1*, 33-40.

129. Ziemann, U., Muellbacher, W., Hallett, M., & Cohen, L. G. (2001). Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*, *124*, 1171-1181.

Ethische aspecten van de behandeling van mensen in een toestand van verlaagd bewustzijn

> In all instances the question is never whether the patient's life is worthwhile, but whether a treatment is worthwhile (NHRMC[35]).
> *(Het is nooit de vraag of het leven van een patiënt zinvol is, maar of een behandeling zinvol is.)*

1. Inleiding

Behandeling van mensen in een vegetatieve of laagbewuste toestand roept altijd emoties op. In de eerste plaats bij de naaste familie, maar ook bij de behandelaars zelf én bij mensen die zich bezighouden met beleidsbeslissingen in de gezondheidszorg.
De emoties hebben te maken met opvattingen over de waarde van het leven, met geloofsovertuiging, met ideeën over 'kwaliteit van leven', met ideeën over het nut van bepaalde behandelingen en met het feit dat niet de patiënten zelf een beslissing kunnen nemen over het wel of niet starten van een behandeling. Soms gaat dat laatste ook nog gepaard met tegenstrijdige opvattingen tussen naaste familieleden, of tussen familieleden en behandelaars.
De emoties zijn het duidelijkst waarneembaar als er belangrijke beslissingen genomen moeten worden. Beslissingen worden zo mogelijk op basis van de 'objectief' waarneembare feiten genomen, maar die feiten leiden vaak niet tot een eenduidige uitkomst. Bijna altijd moet er aan de feiten een waarde worden toegekend. Dan spelen de gevoelens een heel grote rol en kunnen leiden tot spanningen tussen mensen, maar zeker ook tot spanningen in mensen zelf.
Bij de behandeling van wilsonbekwame mensen spelen ook de juridische aspecten een belangrijke rol. Wie heeft de formele bevoegdheid om besluiten te nemen over wel of niet behandelen? Artikel 465 van het Burgerlijk Wetboek, meer specifiek de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO), regelt dat in het geval van wilsonbekwaamheid en het ontbreken van een mentor of een door de patiënt schriftelijk aangewezen vertegenwoordiger, één van de naaste familieleden jegens de patiënt optreedt. De wetgeving lijkt duidelijk op dat punt, in de praktijk blijken hierover echter regelmatig misverstanden te ontstaan.

De ontwikkeling van het denken over de behandeling van mensen in een toestand van verlaagd bewustzijn is begonnen in de dagelijkse praktijk[19]. Vanaf het moment dat door de verbetering van de medische technologie mensen langdurig in leven bleven, zonder dat het bewustzijn was teruggekeerd, zijn er allerlei behandelingen opgezet en uitgeprobeerd, die niet ondersteund werden door onderzoek. Pas nadat discussies over de zin van die behandelingen in de pers verschenen, zijn er ook standpunten geformuleerd over de waarde van de behandelingen en de wijze waarop besluiten genomen moeten worden[16].
In dit deel van het eindrapport worden de belangrijkste ethische en juridische overwegingen op een rijtje gezet die betrekking hebben op het wel of niet aanbieden van een behandeling aan jonge mensen in een vegetatieve of laagbewuste toestand. Daarbij wordt getracht een antwoord te geven op de vraag die is gesteld in de oorspronkelijke onderzoeksopzet:

> *"Welke rol spelen ethische aspecten bij het maken van keuzes met betrekking tot het starten met behandelingen en met betrekking tot de aard, inhoud, intensiteit en duur van de behandelingen?"*.

Het in de oorspronkelijke onderzoeksopzet verwoorde voornemen een onderzoek uit te voeren over dit onderwerp is in verband met het toevoegen van een controlegroeponderzoek slechts gedeeltelijk gerealiseerd door middel van een pilot-onderzoek naar de ervaren kwaliteit van leven bij een deel van de voormalige patiënten.

Deze bijdrage is tot stand gekomen op basis van literatuuronderzoek, het bijwonen van het congres "*Lifesustaining Treatments and Vegetative State: scientific advances and ethical dilemma's*" in maart 2004 te Rome[11], gesprekken met diverse deskundigen en betrokkenen, een 'studiemiddag Ethiek' van het behandelteam op 19 oktober 2004, en een pilot-onderzoek naar ervaren kwaliteit van leven.

2. Uitgangspunten

In het omgaan met patiënten staan in zijn algemeenheid vier uitgangspunten centraal[39]:
- Wel doen en niet schaden
- Autonomie
- Wederkerigheid
- Rechtvaardigheid.

Het hanteren van deze uitgangspunten is een complex proces. Niet zelden is er sprake van conflicterende

aspecten tussen deze uitgangspunten, die alle vier even belangrijk zijn.
In de zorg voor mensen met ernstige bewustzijnsstoornissen is het toepassen van deze uitgangspunten om diverse redenen extra moeilijk. Niet zelden moet een keuze worden gemaakt waardoor één of meer van deze uitgangspunten ter discussie staat.

De begrippen *wel doen en allereerst niet schaden* maken al eeuwenlang deel uit van het denken over gezondheidszorg in de Westerse cultuur[39]. *Wel doen* wil zeggen dat medisch handelen moet leiden tot een verbetering van de situatie van de patiënt. *Niet schaden* betekent het vermijden van behandelingen die niet bijdragen aan het welzijn van de patiënt. In veel situaties kun je alleen maar 'wel doen' door schade te berokkenen, zoals bij het uitvoeren van een (zware) operatie. Uiteindelijk, als de operatie het gewenste effect heeft, is er toch sprake van 'wel doen'. In het medisch handelen dienen beide principes dus voortdurend tegen elkaar afgewogen te worden. Dat is zeker ook het geval bij het behandelen van mensen in een ernstige medische toestand, die niet zelf kan aangeven wat hij wil. De arts dient dan te handelen,in de "best interest" van de patiënt[19]. Oftewel: het belang van de patiënt dient voorop te staan. Dat belang is echter niet altijd gemakkelijk vast te stellen. Is overleven belangrijker dan de kwaliteit van leven? Is het in iemands belang om bij bewustzijn te komen en geconfronteerd te worden met blijvende ernstige beperkingen? Standpunten over deze vragen worden mede bepaald door levensopvatting en geloofsovertuiging[12]. Wat de afweging vooral zo moeilijk maakt is het feit dat, wat op het ene moment in iemands belang kan lijken te zijn (bijvoorbeeld in leven blijven), later kan blijken soms schadelijk te zijn geweest (als er sprake is van ondraaglijk lichamelijk of psychisch lijden). Dat geldt zowel voor het wél uitvoeren van een bepaalde behandeling, als voor het achterwege laten van een behandeling. In ieder geval is het zo dat in de afweging van argumenten zorgvuldig overleg met externe consulenten van groot belang kan zijn om voldoende afstand van de eigen opvattingen te nemen. Het is de vraag of daar in alle gevallen de tijd voor genomen wordt en of men zich in de acute fase voldoende realiseert wat de gevolgen op lange termijn kunnen zijn van een eenmaal ingezette behandeling[13].

Van *autonomie* van patiënten is niet vanzelfsprekend sprake indien deze niet zelf kan zeggen wat hij[1] wil. Om te beginnen kan de patiënt niet geïnformeerd worden over zijn toestand en over de mogelijke voor- en nadelen van behandelingen. Ter vervanging daarvan worden, conform artikel 465 van de WGBO, naaste familieleden (zo goed mogelijk) geïnformeerd. Daarmee worden zij in een dubbelpositie geplaatst: zij dienen (veelal onvoorbereid) de formele belangen van de patiënt te behartigen, maar zijn tegelijkertijd, als familie die een traumatische ervaring heeft doorgemaakt, 'patiënt' die hulp nodig heeft.
In sommige gevallen heeft iemand eerder al aangegeven en zelfs op papier gezet wat hij wil als hij ooit 'in coma' zou raken. De vraag is of iemand daarbij een langdurige vegetatieve of laagbewuste toestand voor ogen heeft gehad, met alle eventueel bijkomende problemen. Waarbij ook de vraag gesteld kan worden of iemand wel in staat is te voorzien wat hij zou willen als een bepaalde situatie is ontstaan. Niet zelden blijken mensen dan van gedachten te veranderen Er zullen zeker mensen bij zijn die hebben aangegeven: 'dat nooit'. Desalniettemin zijn zij in eerste instantie na het doorstane trauma behandeld, waardoor zij in leven gebleven zijn en is de behandeling daarna gedurende enige tijd voortgezet met het oog op een zo groot mogelijke kans op herstel. Het stopzetten van een eenmaal ingezette behandeling (zelfs al is dat midden op straat na een verkeersongeval) heeft vervolgens nogal wat voeten in aarde, ook al is er een schriftelijke verklaring aanwezig.
Het begrip *autonomie* is verder deels strijdig met uitgangspunten in een aantal geloofsovertuigingen, waarbij "*God's wil die van het individu overstijgt*". Ook in Nederland komt deze opvattingen voor. Niet alleen bij patiënten, maar ook bij hulpverleners.
Tenslotte kan een strikte toepassing van de *autonomie* van patiënten in strijd zijn met de wet, zoals wanneer iemand aangeeft dat hij dood wil, zonder dat er sprake is van een uitzichtloos en ondraaglijk lijden.

Een belangrijke nevenvraag is in hoeverre de *autonomie* van familieleden in acht genomen moet worden. In toenemende mate heerst de overtuiging dat familieleden evenzeer patiënt zijn als de patiënten[47]. De confrontatie met een plotseling opgetreden hersenletsel van een naaste, met alle gevolgen van dien, is voor veel familieleden zeer traumatisch. In die gevallen is professionele begeleiding en behandeling noodzakelijk. Derhalve dient ook de *autonomie* van de familie in acht genomen te worden. In ieder geval waar het gaat om hun gezondheidsbelang, dat in die situatie vrijwel altijd op het psychisch-emotioneel terrein zal liggen. Uit onderzoek van Connolly en collega's blijkt dat bij het nemen van beslissingen, veronderstelde spijt over mogelijk verkeerde keuzes een grote rol speelt[10]. Zeker in emotioneel zeer beladen situaties kan dit van grote invloed zijn op het uiteindelijk welbevinden van familieleden. Het is daarom goed denkbaar dat het belang van een individueel familielid strijdig is met dat van de patiënt zelf. Er zijn géén argumenten denkbaar waarmee het belang van de één standaard zwaarder

[1] We gebruiken 'hij', waar ook 'zij' kan staan. De keuze is voortgekomen uit het veel groter aantal mannelijke dan vrouwelijke patiënten binnen dit onderzoek.

zou wegen dan het belang van de ander. Er moet dus steeds in het overleg tussen hulpverleners en familie een individuele afweging gemaakt worden. Nog gecompliceerder wordt het als er meerdere familieleden zijn met uiteenlopende en soms tegenstrijdige belangen.

Logischerwijs is er geen sprake van een *wederkerige* relatie met mensen in een toestand van verlaagd bewustzijn. Het veronderstelde uitgangspunt, dat er sprake moet zijn van gelijkwaardigheid, is in dit geval niet uitvoerbaar. Het gevaar is niet denkbeeldig dat dit leidt tot 'barmhartigheid' van de kant van de hulpverleners, of tot het 'paternalisme' dat tot voor kort zo'n belangrijk kenmerk van het medisch handelen was.
De indruk bestaat dat het ontbreken van een wederkerige relatie met de patiënt ook zijn weerslag heeft op de relatie tussen sommige behandelaars en familieleden. Uit onderzoeken naar de tevredenheid en behoeften van familieleden gedurende het gehele traject blijkt dat er door familieleden ernstige tekorten worden ervaren in de ontvangen hulpverlening in het ziekenhuis, met als belangrijke klacht dat er veelal weinig contact is met de behandelend artsen.[8,15]. Carlier et al. citeren de volgende uitspraak van één van de ouders die naar boven kwam in het onderzoek naar de hulpvraag van mensen in de thuissituatie: *"Je moet als ouders voortdurend vragen stellen. Bij heel ingrijpende beslissingen, die te maken hebben met kwaliteit van leven, word je vaak niet betrokken omdat niemand daaraan denkt"* [8].

Het begrip *rechtvaardigheid* heeft juridische, materiële en morele dimensies.
Juridische *rechtvaardigheid* betekent dat volgens de wet gehandeld dient te worden. Dat lijkt een eenvoudig uitgangspunt, maar juist bij wilsonbekwame mensen is het dat niet. Iedere medisch handeling vereist toestemming van de patiënt. Mensen in een vegetatieve of laagbewuste toestand kunnen deze niet geven. Dat desalniettemin behandelingen worden gestart, voortgezet en beëindigd, wordt algemeen beschouwd als vallend onder de plicht van artsen om te helpen als er zich een gezondheidsprobleem voordoet. Met als uitgangspunt dat dit wordt gedaan "in the best interest" van de patiënt[19].
Materiële *rechtvaardigheid* betekent dat schaarse middelen zodanig worden verdeeld dat zoveel mogelijk mensen gebruik kunnen maken van de benodigde zorg. Geconstateerd wordt dat langdurige verzorging van mensen in een vegetatieve toestand veel geld kost en derhalve een groot beroep doet op de beschikbare middelen. De Multi Society Task Force on the Persistent Vegetative State schatte in 1994 dat in Amerika alleen al aan deze zorg jaarlijks een bedrag tussen één en zeven miljard dollar werd uitgegeven[33]. In sommige landen zijn stemmen opgegaan om deze langdurige zorg niet te bekostigen uit de algemene middelen[19]. Dat zou tot gevolg hebben dat bepaalde vormen van zorg nog slechts gegeven zullen worden aan mensen die het zelf kunnen betalen, of er apart voor verzekerd zijn. Besluiten in die zin zijn, voor zover bekend, nog niet genomen.
Het is in ieder geval van belang in een vroegtijdig stadium de kosten en baten af te wegen die gemoeid zijn met het al dan niet in leven houden van mensen, dan wel met het al dan niet gericht behandelen ter verbetering van de toestand gevolgd door het eventueel staken van levensverlengende behandelingen. Er dient voor gewaakt te worden dat in het eerste stadium na het letsel zonder meer (dus ook bij een slechte prognose) hoge kosten worden gemaakt om iemand in leven te houden, om vervolgens de langetermijn kosten een rol te laten spelen in keuzes voor vervolgbehandelingen. Natuurlijk kan het dan zijn dat er een tegenstrijdigheid ontstaat met één van de andere uitgangspunten. Welke afweging in dat geval gemaakt moet worden kan niet met algemene uitspraken gestuurd worden maar is afhankelijk van het specifieke moment, de dan betrokken mensen en de feitelijke situatie.
Morele *rechtvaardigheid* heeft te maken met het idee dat iedereen gelijk behandeld moet worden. Het maken van een onderscheid op basis van leeftijd, geslacht, ras, inkomen, etc. is in principe onaanvaardbaar. Desalniettemin wordt dat onderscheid dagelijks gemaakt, zowel bewust als onbewust. In de dagelijkse praktijk blijkt bijvoorbeeld dat het niet meevalt anderstaligen dezelfde behandeling te bieden als Nederlandstaligen[42]. Ook blijken mensen uit de laagste sociale milieus veel meer moeite te hebben de noodzakelijke informatie te verwerven, enerzijds doordat de begrippen die in de zorg worden gehanteerd niet aansluiten bij de aanwezige kennis, anderzijds doordat de middelen (internet, boeken) niet aanwezig of toegankelijk zijn. Het gevolg is dat mensen met deze achtergrond minder in staat zijn met artsen in overleg te gaan over noodzakelijke of gewenste behandelingen.

3. Keuzes in de zorg

Bij ieder gezondheidsprobleem dienen keuzes gemaakt te worden. Wel of niet behandelen, welke behandeling, hoe lang doorgaan, etc. Naar de mening van de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ), verwoord in een advies aan de Minister in 1999, bestaat er een sterke neiging om daarbij aan de ethische lading van de problematiek voorbij te gaan. Als dat niet het geval is vervalt men vaak in het andere uiterste, waardoor het eigen ethische gelijk inzet wordt van conflicten[38].
De RVZ beschrijft een drietal situaties die tot conflicten kunnen leiden.

- *Niet weten*

Het is voor behandelaars niet duidelijk welk handelen of nalaten van handelen in een bepaalde situatie ethisch juist is of niet. Het kan zijn dat de informatie nog niet beschikbaar is, maar in veel gevallen is men onvoldoende geïnfor-meerd. Zo is het in de praktijk voor hulpverleners absoluut onmogelijk om alle literatuur op hun vakgebied bij te houden[32]. In het geval van betrekkelijk zeldzame problemen, zoals langdurig ernstig bewustzijnsverlies, zullen er dus extra inspanningen verricht moeten worden om de kennis te verwerven. De bedrijfsmatige, financiële en organisatorische ruimte om die inspannin-gen te verrichten is dikwijls zeer klein.

- *Niet doen*

Het is voor behandelaars wel duidelijk welk handelen of nalaten van handelen ethisch juist is, maar er wordt niet naar gehandeld. De RVZ is daarbij van mening dat onmacht vaker een rol speelt dan onwil. Met name personele problemen zouden een rol kunnen spelen. Een belangrijk probleem bij het behandelen van complexe problemen is dat het invoeren van nieuwe behandelprotocollen veel tijd en energie vergt. Met name de bestendiging van een nieuw protocol is vaak moeizaam en vergt specifieke aandacht en deskundig-heid[21].

- *Niet willen / niet eens zijn*

De kennis is bij behandelaars aanwezig, de mogelijkhe-den tot het verrichten van behandelingen zijn aanwezig, en toch worden ze niet uitgevoerd. Deze situatie wordt veelal veroorzaakt door botsende waarden of waarde-systemen. Die kunnen van zeer principiële aard zijn, bijvoorbeeld in het geval van het toepassen van abortus of euthanasie. Maar ook vooringenomen standpunten (dogma's) leiden gemakkelijk tot het niet toepassen van (nieuwe) behandelvormen of onnodig toepassen van niet-werkende behandelingen[14]. Een treffend voor-beeld van zo'n dogma geeft Dupuis zelf in haar boek 'Op het scherp van de snede' door te verklaren dat "*…een 'blijvende' comapatiënt (lees: iemand in een vegetatieve toestand) niets gewonnen heeft bij wakker worden, integendeel…*" (p. 25[14]), zonder dit nader te onderbouwen.

In het openbare debat over de te maken keuzes in de gezondheidszorg is het in ieder geval van belang dat zoveel mogelijk informatie zo breed mogelijk toegankelijk is, zowel voor professionals als voor het grote publiek. Vanuit 'weet hebben van' kan op basis van argumenten keuzes gemaakt worden, waarbij ook de ethische aspecten meegewogen worden.

4. Coma, vegetatieve toestand (VT), laagbewuste toestand (LB)

Coma is een toestand waarbij de ogen gesloten zijn, de patiënt geen opdrachten uitvoert of woorden spreekt en hij niet wekbaar is, door welke prikkel dan ook[31]. De oorzaak ligt in een verstoring van de functies van de hersenstam, waar het slaap-waakcentrum gelokaliseerd is.

In tegenstelling tot wat veelal wordt verondersteld of impliciet wordt gesuggereerd, is er bij mensen die een ernstig hersenletsel doormaken en die niet binnen enkele uren weer bij bewustzijn komen, geen sprake van één toestand waar ze wel of niet in verkeren. In de lekenpers wordt over het algemeen de term coma gebruikt, in de wetenschappelijke literatuur is de term 'vegetative state' het meest gebruikt. De term coma is echter niet van toepassing op patiënten in een latere fase na het oplopen van het hersenletsel. Zodra de patiënt (af en toe) zijn ogen open doet is er per definitie geen sprake meer van coma. Het toch gebruiken van deze term leidt bij leken tot veel verwarring en onbegrip: vaak wordt ervan uitgegaan dat zo iemand zijn ogen weer kan gaan openen (wakker worden) en zo weer tot bewustzijn komt. Zodra echter de ogen (af en toe) open gaan zonder dat de patiënt tekenen van bewustzijn vertoont, is er sprake van een andere situatie. Het opgelopen hersenletsel is dan blijkbaar dermate ernstig dat ook andere gebieden dan de hersenstam zijn aangedaan, waardoor er geen (of minder) verwerking van informatie plaatsvindt. Van de buitenkant is niet te zien waar het probleem zit, waardoor iemand niet tot bewust handelen komt.

In 1972 introduceerden Jennett en Plum de term 'Persistent Vegetative State', om zodoende deze categorie patiënten te kunnen onderscheiden van mensen in coma, van mensen met een locked-in syndroom (wel bewust, maar niet in staat gericht te reageren) en van mensen die wel bij bewustzijn zijn[20]. In de loop der jaren is de toevoeging 'persistent' verdwenen vanwege de mogelijke verwarring met de toevoeging 'permanent' en vanwege de onmogelijkheid te voorspellen wat het verdere verloop zal zijn. Alhoewel in Nederland langdurig weerstand heeft bestaan tegen de term 'vegetatieve toestand', onder meer omdat sommige auteurs abusievelijk spraken van de 'vegeterende toestand'[30], met alle negatieve bijklanken van dien, is de term inmiddels veelal geaccepteerd als diagnose-categorie. Recent heeft Jennett een overzicht gegeven van de ontwikkeling van het gebruik van de term 'vegetative state'[19]. Elders in dit rapport wordt hier nader op ingegaan.

De laatste tien jaar is er de nodige discussie ontstaan over de inclusiecriteria. Na publicaties van Andrews in 1996[2] en Giacino in 1997[17] was het duidelijk dat er

patiënten bestaan, die weliswaar (nog) niet volledig bij bewustzijn zijn, maar ook niet in een vegetatieve toestand verkeren. De term 'laagbewuste toestand' is de best mogelijke vertaling van de internationaal gepresenteerde termen 'Low Awareness State' en 'Minimally Conscious State'.
Ook in 1996 liet Andrews in een andere publicatie[3] zien dat meer dan 40% van de mensen die als 'vegetatief' waren aangemerkt, in feite in een laagbewuste toestand verkeerden, waardoor zij op enigerlei wijze iets konden laten zien van wat zij voelden en dachten.
Inmiddels is duidelijk dat de term 'laagbewuste toestand' (LB) wellicht op veel meer mensen van toepassing is dan de term 'vegetatieve toestand' (VT). Recent liet Lavrijsen zien dat er in de Nederlandse verpleeghuizen veel minder mensen in VT (met uitsluiting van LB) verkeren dan jaren werd verondersteld[16,25,27]. Lavrijsen vond in totaal 32 patiënten in VT in 380 verpleeghuizen. Negen patiënten waarbij aan de diagnose VT getwijfeld werd, bleken na onderzoek in LB te zijn. Zorgvuldige diagnostiek van de bewustzijnstoestand, met gebruikmaking van gevoelige instrumenten is noodzakelijk als basis en ter evaluatie van het medisch handelen[26].
Het is aannemelijk dat in een aantal gevallen waarin in de klinische praktijk, in de literatuur en in de lekenpers gesproken wordt over VT (of zelfs coma), er in feite sprake is van LB, uitgaande van definities en beschrijvingen in de eerder genoemde publicaties van Andrews en Giacino en in de zeer recent verschenen 'state of the art' review door Giacino en Kalmar[18].

Dit alles leidt tot een aantal vragen en opmerkingen. In de eerste plaats is het nog maar de vraag of de begrippen VT en LB wel werkelijke toestanden vertegenwoordigen. Er is ook veel te zeggen voor het idee dat er tussen de diepste toestand van coma en het hoogste niveau van bewustzijn een continuüm bestaat van niveaus van bewustzijn, die uitsluitend op een kunstmatige manier van elkaar kunnen worden onderscheiden. Daar waar clusters worden gemaakt op basis van uiterlijk waarneembaar gedrag (hetgeen het geval is bij VT en LB), kan dat leiden tot het ten onrechte samenvoegen van typen patiënten die in feite van elkaar onderscheiden zouden moeten worden. Het grootste gevaar dat daarbij ontstaat is dat beleid wordt gemaakt op basis van onderzoek bij de verkeerde mensen of op basis van (neurologische) uitgangspunten die helemaal niet van toepassing zijn op individuen die verondersteld worden in een bepaalde categorie (in dit geval VT) te passen[5].
Het in dit project uitgevoerde outcomeonderzoek toont aan dat mensen in VT, die actieve bewegingen laten zien, een veel grotere kans hebben op herstel van het bewustzijn dan mensen in VT die vrijwel geen bewegingen laten zien (dit rapport). Er is dus in die gevallen zeker geen sprake van een vergelijkbare uitgangssituatie, of anders gezegd van één duidelijke categorie waarvan de beschrijving voldoende handvatten geeft om het behandelbeleid op af te stemmen. Datzelfde kan ook gezegd worden van de LB: ook daarin worden patiënten geclassificeerd met heel verschillende kansen op een redelijk tot goed herstel.

In het verlengde hiervan ontstaat twijfel over de waarde van alle uitspraken die er in de afgelopen twintig tot dertig jaar gedaan zijn over de mogelijkheid en/of wenselijkheid van het behandelen van mensen in VT. Het lijkt er op dat die twijfel ook is doorgedrongen bij de clinici en onderzoekers die zich op dit moment bezig houden met deze patiënten. Nadat er een aantal jaren relatief weinig is gepubliceerd over mensen in VT, neemt het aantal publicaties sinds 2000 weer toe, met als 'hoogtepunt' een 400 pagina's dik 'Special Issue' van het tijdschrift 'Neuropsychological Rehabilitation', onder de titel: "The assessment and rehabilitation of vegetative and minimally conscious patients"[9]. Alle belangrijke aspecten van diagnostiek en behandeling komen daarin aan bod, inclusief ethische aspecten. Blijkbaar was er behoefte aan een uitgebreide weergave van de huidige stand van zaken. Daarmee is een eerste stap gezet in het herwaarderen van uitgangspunten en het formuleren van een nieuwe aanpak. Zoals Province schrijft in één van de bijdrages: "*Recognition that rehabilitative care issues surrounding severe brain injury have not been optimally addressed is an important step toward attaining greater clarity in the assessment, treatment, and rehabilitation of these (*VT en LB*) patients*" (p. 269[37]).

In de komende tijd is het van belang dat de begrippen VT en LB nader onderzocht worden op hun klinische betekenis. Validatiestudies, zo mogelijk met behulp van apparatuur waarmee de activiteiten in de hersenen in beeld kunnen worden gebracht, zijn dringend noodzakelijk. Een begin hiermee is inmiddels gemaakt in België door Laureys et al[22,23].
Pas nadat onomstotelijk vaststaat welk hersenletsel hoort bij welke bewustzijnsniveau en welke herstelmogelijkheden er zijn, is het mogelijk met (meer) zekerheid op basis van een classificatiesysteem van bewustzijnsniveaus behandelingen uit te voeren. Tot het zover is, zijn clinici echter genoodzaakt gebruik te maken van wat er nu beschikbaar is. Daar waar het gaat om relatief kortdurende, niet-invasieve behandelingen, is het wellicht wenselijk het voordeel van de twijfel toe te passen.
Op basis van bovenstaande zal duidelijk zijn dat zorgvuldigheid geboden is, in de diagnostiek, in het maken van afwegingen en in het uitvoeren van behandelingen, van welke aard dan ook.

5. Staken of continueren van behandelingen

Een steeds terugkerend onderwerp, met name in de lekenpers, is de vraag of bij mensen in coma en/of in VT het staken van het kunstmatig toedienen van voeding en vocht (het zogenaamde versterven) mag worden toegepast. De discussie is in Nederland in 1966 al op gang gekomen rondom de situatie van Mia Versluis[36]. Dat heeft zeker niet geleid tot een eenduidig antwoord, wat blijkt uit herhaaldelijk in het openbaar gevoerde debatten, zoals in 1985 rondom Ineke Stinissen in ons eigen land en dit jaar in het geval van Terri Schiavo in Florida, USA. Zonder uitzondering is er bij dergelijke publiciteit sprake van een conflictsituatie, soms tussen familieleden, soms tussen familieleden en de behandelende artsen. Het kan haast niet anders dan dat in die situaties de discussie in een zwart-wit beeld wordt gevoerd, vaak gevoed door extreme (religieuze) standpunten. In een scherpe analyse in het dagblad Trouw betoogde moraaltheoloog Wils recent naar aanleiding van de zaak Schiavo, dat het ethisch debat verruwt, waardoor morele veront-waardiging ervoor de plaats komt van zorgvuldige afweging[46]. Hij pleit voor de terugkeer van het gebruik maken van vele kleuren grijs in het ethische debat over leven en dood, dat "*vraagt om aandacht, nauwkeurigheid, overleg, twijfel en om de oprechtheid van het voorlopig oordeel*".
Met dat laatste geeft hij aan dat, "zelfs wanneer wij zeer goede argumenten hebben, het nog steeds zou kunnen dat het anders is".

Het staken van het kunstmatig toedienen van voeding en vocht wordt over het algemeen in bepaalde situaties gezien als het beëindigen van een zinloze medische handeling[25]. Eén van die situaties is de "vegetatieve toestand waarbij het redelijkerwijs vaststaat dat patiënten zich blijvend in die toestand bevinden" (Gezondheidsraad, pag. 9[16]). In het geval van een traumatische oorzaak wordt door de Gezondheidsraad uitgegaan van minimaal 12 maanden na het letsel en in het geval van niet-traumatische oorzaak van 6 maanden. Voor kinderen wordt door de Gezondheids-raad een langere periode geadviseerd alvorens de conclusie te trekken dat een VT als onherstelbaar moet worden beschouwd, zonder dat die periode wordt gespecificeerd Overigens pleit de Gezondheidsraad ook met nadruk voor een zorgvuldige, op individuele omstandigheden afgestemde afweging.
In de zaak Stinissen werd door de rechtbank geoordeeld dat het aanbrengen en in standhouden van een maagsonde bij iemand die in zo langdurig (13 jaar) in een vegetatieve toestand verkeert, waarbij ernstige complicaties kunnen optreden, als overwegend medisch handelen dient te worden aangemerkt (Pranger, pag. 35-36[36]).

Dupuis stelt het het gebruik van het begrip 'zinloos medisch handelen' ter discussie[13]. Zij vraagt zich af of het daarbij gaat om handelen dat geen of weinig kans op succes heeft, of dat het gaat om handelen dat niet gewenst is. In de praktijk wordt dezelfde term gebruikt voor beide situaties, die wezenlijk van elkaar verschillen. Het kunstmatig toedienen van voeding en vocht bij mensen in een onherstelbare vegetatieve toestand heeft weliswaar in zekere zin "succes" (de voedingstoestand van de patiënt blijft op peil), maar kan als een ongewenste behandeling worden beschouwd. Dat is het geval als het in het belang van de patiënt ('best interest'[19]) wordt geacht dat hij overlijdt in plaats van nog langer in leven te blijven in de toestand waarin hij verkeert, dan wel in de toekomst zal verkeren.
Lavrijsen beschrijft een situatie waarbij het de familie (ouders) is die aangeeft dat zij willen dat de patiënt in leven blijft, hetgeen dan ook al 16 jaar het geval is[24].
In dat geval heeft diezelfde behandeling (het kunstmatig toedienen van voeding en vocht bij een patiënt in een onherstelbare vegetatieve toestand) het voor de familie gewenste effect. Waarmee ook de familieleden als patiënten worden beschouwd. Voor hen is de behandeling niet zinloos. Hier blijkt overduidelijk de spanning die kan ontstaan tussen het belang van de patiënt (die wellicht gebaat is bij het beëindigen van de behandeling) en het belang van de familie (die waarschijnlijk geschaad zou worden als de behandeling beëindigd zou worden).

Nogal eens wordt in het buitenland verondersteld dat in Nederland te pas en te onpas wordt overgegaan tot het beëindigen van het leven van ernstig zieken en gehandicapten[29], zoals ook te horen was op het eerder genoemde congres "*Lifesustaining Treatments and Vegetative State: scientific advances and ethical dilemma's*", dat door het Vaticaan was georgani-seerd[11]. Een enkele spreker schroomde niet om in dat verband een vergelijking te trekken met de praktijken uit het Nazi-regime[28]. Uit het onderzoek van Lavrijsen komt een heel ander beeld naar voren. Hij vindt na een uitgebreide inventarisatie in alle Nederlandse verpleeg-huizen, dat tussen januari 2000 en september 2003 in totaal 9 patiënten in VT zijn overleden na het staken van de kunstmatige toediening van voeding en vocht[27]. Vierendertig mensen in VT overleden in die periode als gevolg van uiteenlopende complicaties.

Bij het nemen van een beslissing over het staken van zinloze medische behandelingen is het in ieder geval van belang stil te staan bij het veronderstelde bewustzijnsniveau en bij de prognose. Borwick is zeer kritisch in zijn analyse van de hierin gehanteerde standpunten[5]. Met name het veel gehoorde standpunt van artsen dat het beter is in VT te verkeren dan in een LB, omdat het begrip van het eigen onvermogen tot

ernstige psychische problemen zou leiden, stelt hij daarbij ter discussie. Aangezien bekend is dat een groot deel van de mensen die een ernstig hersenletsel oploopt uiteindelijk terecht komt in een situatie waarin een zekere mate van afhankelijkheid aanwezig is, zou de consequentie zijn dat niemand met een ernstig hersenletsel voor welke vorm van behandeling dan ook in aanmerking zou moeten komen. Een tweede argument dat pleit tegen het innemen van dit standpunt is, dat uit de outcome onderzoeken in dit project blijkt dat iedereen die in een LB verkeert, uiteindelijk volledig bij bewustzijn komt en een regulier revalidatie-programma (inclusief begeleiding van verwerkings-problematiek) kan volgen (dit rapport). Ook blijkt dat de ervaren kwaliteit van leven van deze patiënten, langere tijd na het letsel, veel hoger is dan je op grond van bovenstaande opvatting zou verwachten.

6. Situatie in RCL

Bij het ontwikkelen van het behandelprogramma en in de jaren daarna hebben ethische en morele overwegingen altijd een prominente rol gespeeld. Vragen als: of en zo ja hoe lang behandelingen gegeven moeten worden, wie betrokken moeten worden bij besluitvorming over staken van behandelingen, wat er met patiënten gebeurt als een behandeling wel of niet aanslaat, wat de gevolgen voor familieleden zijn, etc., zijn aan de orde van de dag tijdens patiënt-besprekingen. Vooral bij het nemen van 'moeilijke' beslissingen wordt er nooit over één nacht ijs gegaan. Niet dat daarmee spanningen tussen diverse betrokkenen worden voorkomen. Dat lukt niet in alle gevallen. Wel wordt met alle macht gestreefd naar het nemen van besluiten in volledige consensus tussen behandelaars, verpleegkundigen en familie.
In het kader van dit onderzoeksproject is besloten meer expliciet stil te staan bij de ethische en morele overwegingen die onderliggend een rol spelen in dit proces. In dat kader werd in oktober 2004 een studiemiddag georganiseerd. Het verslag van die middag wordt hieronder in enigszins aangepaste vorm integraal opgenomen als illustratie van de wijze waarop in de klinische situatie stilgestaan kan worden bij de onderhavige problematiek.

◆- - - - - - - - - - - - - - -◆

Aanleiding

De studiemiddag was het uitvloeisel van deelname aan het congres "Life-sustaining Treatments and Vegetative State: scientific advances and ethical dilemma's", waar I.Bongenaar (arts), M.Jacobs (psycholoog), A.Klessens (psychologisch medewerker) en H.Eilander (onderzoeker) aan hebben deelgenomen. Zij hebben de middag ook voorbereid.

Achtergrond

(*uitgegaan als uitnodiging naar de deelnemers*)

Behandeling van mensen in een vegetatieve toestand roept altijd emoties op. In de eerste plaats bij de naaste familie, maar ook bij de behandelaars zelf, en ook bij mensen die zich bezighouden met beleidsbeslissingen in de gezondheidszorg.

De emoties hebben te maken met opvattingen over de waarde van het leven, met geloofsovertuiging, met ideeën over 'kwaliteit van leven', met ideeën over het nut van bepaalde behandelingen, en met het feit dat niet de patiënten zelf een beslissing kunnen nemen over het wel of niet starten van een behandeling. Soms gaat dat laatste ook nog gepaard met tegenstrijdige opvattingen tussen naaste familieleden.

De emoties zijn het duidelijkst voelbaar en waarneembaar als er belangrijke beslissingen genomen moeten worden. Beslissingen nemen probeer je te doen op basis van de 'objectief' waarneembare feiten, maar die leiden zelden tot een eenduidige uitkomst. Bijna altijd moet er aan die feiten een waarde worden toegekend, en dan spelen de gevoelens een heel grote rol en kunnen leiden tot spanningen tussen mensen, maar zeker ook tot spanningen binnen mensen.

Het is niet gemakkelijk om in de dagelijkse hectiek op een goede manier stil te staan bij al deze emoties en spanningen. Onze deelname aan het congres in Rome over "Ethische dilemma's in de behandeling van mensen in een vegetatieve toestand" heeft ons geleerd dat er sprake kan zijn van nogal extreme standpunten, waarbij het niet meer mogelijk is om oog te hebben voor standpunten van andere mensen. Wij zijn van mening dat dat in alle gevallen binnen onze eigen setting vermeden moet worden. Daarom zijn we op zoek gegaan naar een werkwijze en naar mensen die ons kunnen helpen in het bespreekbaar maken van de ethische problematiek.

We hebben J.Lavrijsen en W.Dekkers bereid gevonden daar een rol in te spelen. Lavrijsen is verpleeghuis-arts en heeft al meer dan 15 jaar ervaring met de behandeling van mensen in een vegetatieve toestand. Hij doet onderzoek naar de wijze waarop in Nederland behandeling plaatsvindt van mensen in VT, en is lid van de begeleidingscommissie van het onderzoeksproject NAH-VLB. Tevens is hij hoofd vervolg opleiding tot verpleeghuisarts aan het Universitair Medisch Centrum St.Radboud te Nijmegen. Dekkers is van huis uit huisarts en is als ethicus verbonden aan de afdeling Ethiek, Filosofie en Geschiedenis van de Geneeskunde aan dezelfde universiteit. Hij wordt heel vaak betrokken bij besluitvorming over vragen van leven en dood op de afdeling Intensive Care van het ziekenhuis. Hij

gebruikt bij het beantwoorden van vragen een bepaalde methode, die ervoor zorgt dat alle vragen op de goede manier aanbod komen.

Feitelijk verslag

In de eerste presentatie ging Lavrijsen in op de geschiedenis van de discussie rondom het wel of niet behandelen van mensen in een (blijvende) vegetatieve toestand, dan wel het staken van het kunstmatig toedienen van voeding en vocht. Hij vertelde hoe hij kennismaakte met de problematiek en wat dat voor gevolgen heeft gehad voor de inhoud van zijn werk. In het tweede deel van zijn bijdrage beschreef hij de situatie van vijf mensen, hoe de familie in de situatie zat en hoe het team hiermee is omgegaan. Vervolgens ging Lavrijsen in op de 'status' van het toedienen van sondevoeding, op de discussie daarover en op de conclusies die te trekken zijn uit het onderzoek dat hij heeft gedaan. Dit alles uitmondend in enkele aanbevelingen en vragen.

De aanbevelingen betreffen:
- een proactieve benadering
- een multidisciplinaire aanpak vanaf het begin
- goede communicatie over uitgangspunten en eindpunt
- behandeling zien als een 'proefbehandeling' met evaluatie en trekken van consequenties
- goede samenwerking tussen hulpverleners en familie.

De vragen hebben betrekking op:
- hoe lang te behandelen bij uitblijvend herstel
- verwerking door familieleden
- het oproepen van dilemma's doordat patiënten wellicht in een overgangstoestand blijven steken
- wat is de kwaliteit van leven bij minimaal herstel?

In het tweede deel van de middag ging Dekkers in op de morele, ethische en juridische achtergronden van het nemen van beslissingen bij wilsonbekwame patiënten. Hij beschreef daarna de methode die in Nijmegen is ontwikkeld om in de dagelijkse praktijk van het ziekenhuis om te gaan met situaties waarin besluitvorming te maken heeft met leven en dood: de Nijmeegse Methode voor Moreel Beraad.

Vervolgens is aan de hand van een concrete situatie in RCL de Nijmeegse Methode voor Moreel Beraad toegepast. Het bleek niet gemakkelijk om los te komen van de bekende manier van denken en besluiten nemen en van de casus zelf. Maar dank zij het steeds weer doorvragen door Dekkers en zijn discipline om bij het onderwerp te blijven lukt het om de meeste aspecten uit het Moreel Beraad aan de orde te laten komen.

De medische feiten zijn belicht: de gestelde diagnose en prognose. Er is geconstateerd dat er sprake is van ernstig lichamelijk lijden, met regelmatig terugkerende (levensbedreigende) complicaties. Desalniettemin bleek er nog sprake te zijn van een therapieprogramma. Daarbij werd de vraag gesteld waarom er nog allerlei behandelingen geboden worden aan mensen waarbij de verwachting is dat er geen enkel herstel meer zal plaatsvinden. Welk doel dient dat? Het lijkt geenszins bij te dragen aan het verbeteren van de kwaliteit van leven (het welzijn) van de patiënt. Wellicht spelen de verwachtingen van de familie hierin een belangrijke rol.

Er is gesproken over de levensovertuiging en de opvatting over leven en dood in het gezin van betrokken patiënt.

Er is een poging gewaagd zich in te leven in de gevoelens en gedachten van de familie en in het rouwproces dat ze doormaken.

Er is nagegaan of er voorafgaande aan de eigen besluitvorming voldoende gezamenlijk overleg is geweest. De conclusie daarvan was dat dat waarschijnlijk niet volledig het geval is. Er is wel veel overlegd en gesproken, maar altijd in deelgroepjes. Nooit met alle betrokkenen (behandelaars, verpleegkundigen) tegelijk. Spanningen die er zijn doordat de probleemervaring ongelijk verdeeld is, komen zo onvoldoende naar boven.

Er zijn uitspraken gedaan over de eigen opvattingen en keuzes. Massaal bleek iedereen te kiezen voor een menswaardig sterven in situaties waarin sprake is van uitzichtloosheid op herstel en een zeer grote kans op regelmatig terugkerende ernstige lichamelijke problemen.

Er is besproken dat het noodzakelijk is de behandeldoelen van de afdeling duidelijk te expliciteren. Dat wordt logisch gevonden voor mogelijk optredend herstel, maar niet voor de situaties waarin herstel uitblijft. Er is nergens opgeschreven wat dan de doelen zijn.

Evaluatie

In de nabespreking van het gebruik van de Nijmeegse Methode voor Moreel Beraad werd geconstateerd dat de methode het team geholpen heeft meer gestructureerd en bewuster na te denken over alle belangrijke aspecten als er een keuze gemaakt moet worden tussen wel of niet doorgaan met behandeling en zorg bij mensen zonder uitzicht op herstel en met ernstige lichamelijke complicaties.

Er is geconstateerd dat er in een aantal situaties duidelijker keuzes moeten maken.

Het lijkt zinvol om in voorkomende gevallen een moderator, zoals Dekkers, het gesprek te laten leiden. Maar het team geeft aan dat dat niet in alle gevallen noodzakelijk is.

Uit dit proces zijn een aantal gevolgtrekkingen te maken. De belangrijkste is wellicht dat het expliciteren van ideeën, gedachten en emoties van het grootste belang is om keuzes te onderbouwen. De hectiek van het dagelijks werk maakt dit niet altijd gemakkelijk, zodat expliciete aandacht hiervoor noodzakelijk is. Een tweede gevolgtrekking is, dat ook in RCL de tegenstelling in belangen tussen patiënt en zijn familie een grote rol speelt en niet zelden besluitvormings-processen bemoeilijken. Hulp van buiten kan in een aantal gevallen noodzakelijk zijn en is in veel gevallen wenselijk.
Op deze studiemiddag lag de nadruk nogal op situaties waarin er geen verbetering te zien is in de toestand van de patiënt. In tweederde van de gevallen is het echter zo dat de patiënten wel volledig bij bewust zijn komen (dit rapport). Op de vraag of dat een voor de patiënt gewenste situatie is, kan pas antwoord gegeven worden als deze in staat is over zijn eigen situatie na te denken. De vraag is dan in hoeverre de ervaren kwaliteit van leven als voldoende beschouwd kan worden.

7. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven (KvL) wordt in toenemende mate als het belangrijkste resultaat beschouwd van het revalidatieproces van mensen met beperkingen, op wat voor terrein dan ook[6,34]. Belangrijker dan fysieke of cognitieve vaardigheden. Dit is op te vatten als de vertaling van het door de World Health Organization verwoordde principe dat maatschappelijke participatie (op wat voor manier dan ook) het centrale doel moet zijn van de behandeling van mensen met ernstige fysieke of geestelijke beperkingen[45]. Ook binnen dit onderzoeks-project is getracht een idee te krijgen over de ervaren kwaliteit van leven van patiënten die langer geleden in behandeling zijn geweest. Met de toevoeging “ervaren” geven we aan dat de eigen opvatting van de persoon met hersenletsel (en/of zijn familie) centraal staat. Afgezien van wat anderen er ook van mogen vinden. Daarmee komen we volledig tegemoet aan de eerder beschreven ‘autonomie’: betrokkene geeft zelfstandig aan wat hij vindt van zijn leven.
Om KvL in kaart te brengen worden uiteenlopende instrumenten gebruikt, hetgeen de duidelijkheid niet bevordert. Een veel misbruikt instrument is de SF-36 Health Survey[1], die echter niet de KvL maar de gezondheidstoestand meet en[43]. In de afgelopen 5 jaar is internationaal gewerkt aan het ontwikkelen van een specifiek meetinstrument om KvL van mensen met hersenletsel in kaart te brengen[7]. Ook door ons wordt hieraan meegewerkt. Waarschijnlijk zal het instrument in 2006 gepresenteerd worden en komt derhalve veel te laat om gebruikt te kunnen worden. In een vroeg stadium is daarom besloten een bestaande schaal, die in Frankrijk ontworpen is en voor een deel de basis vormt voor het in ontwikkeling zijnde instrument, te gebruiken: de QOLBI[41]. De QOLBI bestaat uit zes domeinen, die ieder een aantal vragen bevatten: Lichamelijk (4 vragen); Intellectueel (7 vragen); Psychologisch (5 vragen); Functioneel (3 vragen); Sociaal (9 vragen); Persoonlijk, inclusief één globale vraag naar het niveau van kwaliteit van leven (7 vragen). Bij de uitwerking is de globale vraag (QOLBI vraag 35) uit het domein Persoonlijk verwijderd en als aparte maat verwerkt.

7.2 Onderzoek

In het huidige onderzoek is nagegaan in hoeverre de QOLBI betrouwbaar en valide is, en of er verschil is in scores tussen betrokkenen en een naast familielid[40]. Het betrouwbaarheids- en validiteitsonderzoek is uitgevoerd samen met het revalidatiecentrum Groot Klimmendaal, waardoor een voldoende grote onder-zoeksgroep geformeerd kon worden.
De betrouwbaarheid in termen van interne consistentie is voldoende tot goed. De validiteit is over het algemeen voldoende, waarbij bedacht moet worden dat er geen gouden standaard is waarmee dit kan worden onderzocht. Enige voorzichtigheid blijft dus geboden bij het interpreteren van de resultaten.
In het hoofdstuk waarin verslag wordt gedaan van het retrospectieve cohort onderzoek wordt uitgebreider gerapporteerd over dit deelonderzoek. Op deze plaats is de rapportage beperkt tot enkele relevante hoofdlijnen.

7.2.1 Opzet

Er zijn tussen eind 1987 en januari 2001 (de periode van het retrospectief deel van het project) in totaal 145 patiënten opgenomen geweest in het RCL voor het behandelprogramma. Van hen waren er ten tijde van dit onderzoek nog 120 in leven. Daarvan voldeden 43 niet aan alle inclusiecriteria (leeftijd, verondersteld begrips-vermogen) voor het afnemen van vragenlijsten. Tweeëntwintig ex-revalidanten en/of hun verzorgers hadden voorheen al aangegeven niet aan toekomstig onderzoek mee te willen werken. Twee adressen waren niet te achterhalen. Er bleven 52 mensen over die benaderd zijn om aan dit onderzoek deel te nemen. Uiteindelijk hebben 31 (59.6%) ex-revalidanten hun toestemming verleend. Redenen om niet deel te nemen waren: geen zin/tijd; niets meer te maken willen hebben met alles wat betrekking heeft op hersenletsel.
In het hoofdstuk over het retrospectief cohortonderzoek wordt nader in gegaan op deze selectie.

7.2.2 Resultaten

In het onderzoek hebben de ex-patiënten en een familielid (67% een ouder, 33% partner) onafhankelijk van elkaar de QOLBI ingevuld. Aan de familieleden werd gevraagd aan te geven hoe zij dachten over de kwaliteit van leven van betrokkene.

In tabel 1 worden de belangrijkste demografische kenmerken van de onderzochte groep weergegeven.

Tabel 1. Demografische kenmerken.

	Kenmerken patiënten (N = 31)
Geslacht:	
Vrouw	11 (36 %)
Man	20 (64 %)
Leeftijd in jaren	
Gemiddelde	21,7 jaar
Range	16-31
Standaarddeviatie	3,4
Verstreken tijd sinds hersenletsel:	
Gemiddelde	6,8 jaar
Range	2,8-15,8
Standaarddeviatie	2,9

In tabel 2 worden de gemiddelde gestandaardiseerde scores van de patiënten en van hun familieleden weergegeven. De gestandaardiseerde scores laten zien dat de ex-patiënten hun KvL over het algemeen met een 7,5 waarderen op een schaal van 10. De familieleden komen in hun waardering van de KvL van de ex-patiënten lager uit: zij scoren een 6, behalve op het domein psychologisch, waar de familieleden zichtbaar hoger scoren dan op de andere domeinen.

Tabel 2. Gemiddelden en standaarddeviaties van de gestandaardiseerde QOLBI-domeinscores van de patiënten en van hun familie (N=31).

Domeinen	***Patiënten***	***SD***	***Familielid***	***SD***
Lichamelijk	74,35	13,6	58,39	15,3
Intellectueel	68,29	11,4	59,40	13,0
Psychologisch	76,84	12,9	71,42	10,9
Functioneel	77,67	17,0	55,91	22,2
Sociaal	77,28	13,3	55,23	13,5
Persoonlijk	75,07	14,6	57,10	13,8

Op alle domeinen van de QOLBI waren de verschillen tussen de patiënten en hun naastbetrokkenen significant op 1% niveau, behalve voor QOLBI-Psychologisch waar de verschillen significant waren op 5% niveau.
Opvallend is dat het verschil tussen patiënt en naast op de score op QOLBI vraag 35 veel kleiner is: de patiënten scoren een gemiddelde van 7,84 op een schaal van 10 en de naasten een gemiddelde van 7,19.
De scores van de patiënten zijn wat hoger dan recent in een onderzoek naar KvL bij kinderen en jongeren met een psychiatrische aandoening werd gevonden, maar lager dan in hetzelfde onderzoek bij een vergelijkbare groep zonder psychiatrische stoornissen[4]. Bastiaansen vond in dat onderzoek een vergelijkbaar groot verschil tussen de patiënt en de familie in de beoordeling van belangrijke aspecten van de kwaliteit van leven van het kind met een aandoening.

7.2.3 Conclusie

Ondanks dat slechts een beperkt deel van de populatie aan dit deelonderzoek heeft deelgenomen, kan wel geconcludeerd worden dat van de patiënten die hersteld zijn tot volledig bewustzijn de ervaren KvL verhoudingsgewijs hoog lijkt.
Uit het validatiedeel van het onderzoek blijkt dat de ervaren KvL NIET samenhangt met de ernst van de restverschijnselen in termen van de score op de Glasgow Outcome Scale Extended (GOS-E), behoudens in het QOLBI-domein 'Functioneel', zodat verondersteld mag wordend dat andere factoren dan de mate van handicap de ervaren KvL bepalen.
Deze conclusie kan uiteraard niet zomaar doorgetrokken worden naar de patiënten die niet in staat waren aan dit onderzoek deel te nemen. Met name als er wel enig herstel van bewustzijn is, maar geen mogelijkheden tot communicatie in combinatie met volledige afhankelijkheid, kan betwijfeld worden of de ervaren KvL hoog is. Over de kwaliteit van leven van de mensen die in VT zijn kan helemaal niets gezegd worden. Wade geeft aan dat het niet mogelijk is dat derden een oordeel daarover geven[44].

Het is uit dit deelonderzoek wel duidelijk georden dat er blijkbaar mensen zijn, waarvan aanvankelijk (na de eerste maand na het letsel) werd aangenomen dat er geen herstel mogelijk zou zijn vanwege de aanhoudende vegetatieve toestand[14], maar die uiteindelijk toch een menswaardig bestaan kunnen leiden dat door hen zelf als behoorlijk bevredigend wordt ervaren.

8. Tot slot

Ter afsluiting van dit deel van het onderzoeksverslag concluderen we dat de ethische vragen die de behandeling van mensen in een niet-bewuste toestand oproept, niet gemakkelijk en niet eenduidig te beantwoorden zijn. Als de prognose met betrekking tot herstel van het bewustzijn onzeker is, zijn er geen goede of foute behandelingen. Alleen in retrospectief perspectief kan worden beoordeeld of er verantwoorde afwegingen gemaakt zijn. De keuzes die in dat geval gemaakt worden zijn volledig afhankelijk van de individuele situatie. Zelfs wanneer de prognose (zo goed als) zeker is, is het vrijwel niet mogelijk te spreken over

een goede of foute behandeling, aangezien niet alleen het perspectief van de patiënt daarbij betrokken moet worden maar ook het perspectief van de familie. Hetgeen alsnog kan leiden tot onduidelijkheid over de te maken keuzes. In alle gevallen is het de verantwoordelijkheid van de behandelende artsen om het gesprek op een zorgvuldige manier te voeren, rekening houdend met alle medische, juridische, morele, ethische, psychologische en maatschappelijke aspecten.
De resultaten van het onderzoek naar kwaliteit van leven laten zien dat er een hoger niveau van ervaren KvL kan worden bereikt, bij dat deel van de patiënten dat weer tot bewustzijn komt, dan wellicht op voorhand werd verwacht. Voor deze patiënten is de behandeling zeker 'goed' geweest.

Het lange termijn outcome onderzoek (dit rapport) laat zien dat een deel van de patiënten niet of nauwelijks herstel heeft doorgemaakt, en/of na een aantal jaren overleden is. Voor hen is de behandeling, achteraf gezien, wellicht zinloos geweest. Uit het outcome onderzoek blijkt dat er een categorie patiënten te identificeren is, waarbij op voorhand geen herstel verwacht kan worden, zodat in de toekomst vermeden kan worden deze patiënten te onderwerpen aan een zinloze behandeling. Wel is het dan noodzakelijk in een vroeg stadium in overleg met alle betrokkenen (waarbij ook de familie een rol speelt) een behandelbeleid af te spreken dat niet zinloos is.

9. Literatuur

1. Aaronson, N. K., Muller, M., Cohen, P. D. A., Essink-Bot, M. L., Fekkes, M., Sanderman, R., Sprangers, M. A. G., Velde, A., te, & Verrips, E. (1998). Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *Journal of Clinical Epidemiology*, *51*, 1055-1068.
2. Andrews, K. (1996). International working party on the management of the vegetative state. *Brain Injury*, *10*, 797-806.
3. Andrews, K., Murphy, L., Munday, R., & Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *British Medical Journal*, *313*, 13-16.
4. Bastiaansen, D. (2005). *Quality of life in children with psychiatric disorders.* Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
5. Borthwick, C. (2005). Ethics and the vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 257 -263.
6. Bullinger, M., & TBI Consensus Group. (1999). *Quality of life in patients with traumatic brain injury. Basic issues, assessment and recommendations.* Hamburg: Unversity of Hamburg.
7. Bullinger, M., & TBI Consensus Group (2002). Quality of life in patients with traumatic brain injury - basic issues, assessment and recommendations. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *20*, 111-124.
8. Carlier, J. M., Zeggelt, F. C., & Harmsen, J. (2000). *Een kwestie van toeval en geluk. Verslag van een onderzoek naar de hulpvraag van en het hulpaanbod aan mensen tussen de 12 en 45 jaar met niet-aangeboren hersenletsel (NAH) in de thuissituatie.* Utrecht: Prismant, instituut van en voor de zorg.
9. Coleman, M. R. (Ed.) (2005). *Neuropsychological rehabilitation. The assessment and rehabilitation of vegetative and minimally conscious patients.* Psychology Press Ltd, East Sussex.
10. Connolly, T., & Zeelenberg, M. (2002). Regret in decision making. *Current Directions in Psychological Science*, *11*, 212-216.
11. Dios Vial Correa, J., de, & Gigli, G. L. (Eds.). (2004). *Life-sustaining treatments and vegetative state: scientific advances and ethical dilemmas.* Istituto per l'Analisi dello Stato Sociale, Rome.
12. Dolce, G., & Sazbon, L. (Eds.). (2002). *The post-traumatic vegetative state.* Thieme, Stuttgart/New York.
13. Dupuis, H. M. (1994). *Wel of niet behandelen? Baat het niet, dan schaadt het wél.* Ambo, Baarn.
14. Dupuis, H. M. (1998). *Op het scherp van de snede. Goed en kwaad in de geneeskunde.* Uitgeverij Balans, Amsterdam.
15. Es, D., van, & Kwak, J. (1999). *Begeleidingsbehoefte bij niet-aangeboren hersenletsel.* Tilburg: Katholieke Universtiteit Brabant.
16. Gezondheidsraad. (1994). *Patiënten in een vegetatieve toestand.* Den Haag: Gezondheidsraad.
17. Giacino, J. T., & Kalmar, K. (1997). The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *12*, 36-51.
18. Giacino, J. T., & Kalmar, K. (2005). Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 166 -174.
19. Jennett, B. (2002). *The vegetative state: medical facts, ethical and legal dilemmas.* Cambridge University Press.
20. Jennett, B., & Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *The Lancet*, 734-737.
21. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. (2003). *Visie van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2004-2008.* Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

22. Laureys, S., Owen, A. M., & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, *3*, 537-46.
23. Laureys, S., Perrin, F., Faymonville, M. E., Schnakers, C., Boly, M., Bartsch, V., Majerus, S., Moonen, G., & Maquet, P. (2004). Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*, *63*, 916-918.
24. Lavrijsen, J., Bosch, H. v. d., Koopmans, R., Weel, C. v., & Froeling, P. (2005). Events and decision-making in the long-term care of Dutch nursing home patients in a vegetative state. *Brain Injury*, *19*, 67-75.
25. Lavrijsen, J. C. M. (2005). *Patients in a vegetative state Diagnosis, prevalence and long-term care in Dutch nursing homes.* Radboud Universiteit, Nijmegen.
26. Lavrijsen, J. C. M., Bosch, J. S. G., van den, Costongs, L. G. P., Eilander, H. J., Hoenderdaal, P. L., & Minderhoud, J. M. (2003). Diagnostiek van vegetatieve toestand als basis voor medisch handelen op de grens van leven en dood. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *147*, 195-198.
27. Lavrijsen, J. C. M., Bosch, J. S. G., van den, Koopmans, R. T. C. M., & Weel, C. v. (2005). Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *76*, 1420-1424.
28. Lelkens, J. P. M. (2004). Withdrawal of hydration and nutrition: a solution for chronically ill? Possibilities and limits of hospital assistance. In: J. Dios Vial Correa, de & G. L. Gigli (Eds.), *Life-sustaining treatments and vegetative state: scientific advances and ethical dilemmas* (pp. 127-129). Rome: Istituto per l'Analisi dello Stato Sociale.
29. Marquet, R. L., Bartelds, A., Visser, G. J., Spreeuwenberg, P., & Peters, L. (2003). Twenty five years of requests for euthanasia and physician assisted suicide in Dutch general practice: trend analysis. *British Medical Journal*, *327*, 201-202.
30. Minderhoud, J. M., Hoogerwerf, A., & Dillmann, R. J. M. (1996). Vegeterende toestand. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *140*, 2387-2390.
31. Minderhoud, J. M., & Zomeren, A. H., van (1984). *Traumatische hersenletsels.* Bohn, Scheltema & Holkema B.V., Utrecht.
32. Miser, W. F. (1999). Critical appraisal of the literature. *The Journal of the American Board of Family Practice*, *12*, 315-33.
33. Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State (1994b). Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1572-1579.
34. Neugebauer, E., Bouillon, B., Bullinger, M., & Wood-Dauphinée, S. (2002). Quality of life after multiple trauma - summary and recommendations of the consensus conference. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *20*, 161-167.
35. O'Callaghan, M., Ahmed, S., Baumgarten, M., Green, A., Greenberg, P. B., Joseph, P., McCullough, P., Saul, P., Simpson, D., Tobin, B., et al. (2004). *Post-coma unresponsiveness (vegetative state): a clinical framework for diagnosis. An information paper.* Australian Goverment/National Health and Medical Research Council.
36. Pranger, D. (1992). *Het beëindigen van kunstmatige voeding bij aanhoudend vegeterende patiënten.* Vrije Universiteit, Amsterdam.
37. Province, C. (2005). The vegetative state: promoting greater clarity and improved treatment. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 264 -271.
38. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. (1999). *Ethiek met beleid. Advies over beleid bij ethische vraagstukken in de gezondheidszorg.* Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg.
39. SAEM Ethics Committee, Adams, J. G., Schmidt, T. A., Derse, A. R., Freas, G. C., Goldfrank, L. R., Iserson, K. V., Kalbfleisch, N. D., Keim, S. M., Knopp, R. K., et al. (1994). *Ethics curriculum for emergency medicine residencies.* Michigan: Society for Academic Emergency Medicine.
40. Sluijs-Boer, A., van. (2004). *Kwaliteit van leven-schaal voor personen met niet-aangeboren hersenletsel: een valideringsonderzoek.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.
41. Truelle, J. L., North, P., Meyer, I., Starrach, A., Michael, C., & Montreuil, M. (2001). *Quality of life in TBI generic or specific scale? Study of 60 cases.* Paper presented at the 4th World Congress on Brain Injury, Torino.
42. Ven, L., van de, Post, M., Krumeich, A., & Nieuwstraten, W. (2005). Knelpunten in de revalidatie van allochtonen. In: H. Eilander, K. Beers & L. de Vos (Eds.), *Verder kijken. Ontwikkelingen in de revalidatiepsychologie* (pp. 227-242). Amsterdam: Harcourt.
43. Vries, J., de, & Vingerhoets, A. (2005). Kwaliteit van leven: theoretische en praktische gezichtspunten. In: H. Eilander, K. Beers & L. de Vos (Eds.), *Verder kijken. Ontwikkelingen in de revalidatiepsychologie* (pp. 95-106). Amsterdam: Harcourt.
44. Wade, D. T. (2001). Ethical issues in diagnosis and management of patients in the permanent vegetative state. *British Medical Journal*, *322*, 352-354.
45. WHO. (2005). International Classification of Functioning, Disability and Health. Retrieved 22-3-2005 from: http://www3.who.int/icf/.
46. Wils, J., Ethiek biedt nog vele tinten grijs. Zaak-Schiavo. *Trouw* (2005).
47. Ylvisaker, M., & Feeney, T. J. (1998). *Collaborative brain injury intervention. Positive everyday routines.* Singular Publishing Group, San Diego

Retrospectief cohort outcomeonderzoek

1. Inleiding

Eén van de mogelijkheden om de effecten van het VIN-programma te onderzoeken is het verzamelen van gegevens van alle eerder behandelde patiënten: het zogenaamde 'retrospectieve cohort'. Informatie die van belang is om te verzamelen zijn de patiëntgegevens (premorbide gegevens en gegevens met betrekking tot het trauma) alsook informatie gerelateerd aan het behandelprogramma (duur en inhoud programma, veranderingen in de bewustzijnstoestand). Daarnaast kan de feitelijke toestand 'op dit moment' van de patiënten in kaart gebracht worden (in termen van bewustzijnsniveau, functionele mogelijkheden en kwaliteit van leven). Het onderzoeken van de verbanden tussen deze verschillende variabelen levert informatie over de outcome van de patiënten. Vergelijking met historische data (bijvoorbeeld van Kriel[14,15]) en de door de Multi-Society Task Force on the Persistent Vegetative State (MSTF) in 1994 berekende kansen op herstel van het bewustzijn bij mensen in een langerdurende vegetatieve toestand [20,21] kan inzicht verschaffen over de mogelijke invloed van het VIN-programma op een aantal outcome-variabelen.

2. Onderzoek

Bij de aanvraag van dit project is ten aanzien van het retrospectieve cohort de volgende vraagstelling verwoord: *Wat zijn de kenmerken van de behandelde patiënten die van belang zijn in het kader van de outcome? Wat is de uiteindelijke outcome van behandelde patiënten in termen van bewustzijnsniveau, van functionele mogelijkheden en van niveau van functioneren? Zijn er verbanden te vinden tussen diverse variabelen en de outcome? Wijkt de outcome af van outcomecijfers uit vergelijkbare studies?*

Deze vraagstelling is op meerdere manieren geoperationaliseerd.

- Er is een dossieronderzoek uitgevoerd betreffende alle 145 patiënten die tussen de start van het programma (1-12-1987) en de start van dit project (1-1-2001) in het VIN-programma behandeld zijn geweest. Het doel was inzicht te krijgen in het bewustzijnsniveau bij opname in het programma en bij ontslag;
- Om meer inzicht te krijgen in de langetermijn gevolgen in termen van bewustzijnsniveau, functionele outcome en neuropsychologische functies, zijn alle patiënten die nog in leven waren of hun familie benaderd. Degenen die wilden meewerken hebben enkele keren vragenlijsten ingevuld en/of zijn neuropsychologisch getest;
- Er heeft onderzoek plaatsgevonden naar de, door patiënten ervaren kwaliteit van leven.

2.1 Dossieronderzoek

Dit deelonderzoek is verwerkt in een artikel dat in 2005 is gepubliceerd in Brain Injury[7]. De belangrijkste gegevens worden hier gepresenteerd, het gepubliceerde artikel is opvraagbaar.

2.1.1 Opzet

Vanaf de start van het behandelprogramma in 1987 is ervoor gekozen om zoveel mogelijk gegevens in de dossiers vast te leggen. Aangezien dat in die tijd niet gebruikelijk was binnen de kliniek van Charlotte Oord, is afgesproken dat in ieder geval alle scores van zintuiglijke stimulaties (in die tijd het speciale deel van het behandelprogramma) vastgelegd moesten worden en dat van alle patiënten bij de start van het programma, bij de eerste evaluatie na 6 weken en bij het eind van het programma een video-opname van de zintuiglijke stimuleringen gemaakt moest worden.
Met die informatie beschikbaar, moest het mogelijk zijn om van alle patiënten een betrouwbaar beeld te krijgen over het bewustzijnsniveau bij opname en bij ontslag.

De volgende informatie werd uit de dossiers verzameld:

- Persoonsgegevens (geslacht, geboortedatum, woonplaats)
- Datum ontstaan letsel
- Oorzaak letsel
- Initiële letselgegevens, met name de Glasgow Coma Scale score (GCS)[27]
- Opnamedatum VIN-programma
- Ontslagdatum VIN-programma
- Bewustzijnsniveau
- Ontslag bestemming (soort instelling).

Het bewustzijnsniveau werd bepaald aan de hand van de opname- en ontslagbrieven, van de verslagen van de patiëntbesprekingen, van de verpleegkundige aantekeningen, van de artsenbrieven of van de schriftelijke rapportages door behandelaars (in die volgorde). De bepaling van het bewustzijnsniveau werd gedaan aan de hand van de beschrijvingen die in de PALOC-s zijn verwerkt (dit rapport). Dat is een 8-puntsschaal, maar gezien het feit dat het om een dossieronderzoek ging, waardoor allerlei details over het functioneren van de patiënten niet beschikbaar waren, is er een indeling in drie niveaus gehanteerd: Bewust, Laagbewust (LB), of Vegetatief (VT). Als er twijfel was over de te scoren categorie werd de laagste categorie gekozen. Alhoewel het de vraag is of deze methode van

vaststellen van het bewustzijnsniveau betrouwbaar is, blijkt deze in onderzoek wel vaker te worden gehanteerd bij vergelijkbare patiënten[8,9]. Omdat patiënten overleden waren tijdens hun opname in het VIN-programma werd ook dat als outcome-categorie opgenomen.
De ontslagbestemming werd bepaald aan de hand van de ontslagbrief, of bij ontbreken daarvan aan de hand van de aantekeningen van de arts of de maatschappelijk werkende. Er werden twee globale categorieën gehanteerd: reguliere revalidatie of géén revalidatie.

2.1.2 Resultaten
Patiëntkenmerken
De gemiddelde leeftijd bij het ontstaan van het letsel bedroeg 12,3 jaar (0-25), 72% was mannelijk, en de helft was afkomstig uit Noord-Brabant. De geografische spreiding over het land was afhankelijk van de afstand.

Letselkenmerken
Van 108 patiënten was de GCS bekend. Eén persoon scoorde een 9, alle andere 8 of lager (M = 4,59; mediaan = 4,00; SD=1,45). 72% van de patiënten had een traumatisch letsel opgelopen (TBI) en 28% een niet-traumatisch letsel (nTBI) (zie tabel 1). Van de 41 patiënten met een niet-traumatisch letsel waren er 23 jonger dan 6 jaar, terwijl in de groep patiënten met een traumatisch letsel het merendeel 12 jaar of ouder was.

Tabel 1. Oorzaak letsel.

Oorzaak		N	%
TBI	Verkeer	91	62,8
	Anders	13	9
nTBI	Hypoxie	15	10,3
	Bijna-verdrinking	12	8.3
	Encephalitis	8	5.5
	Anders	6	4,1
	Totaal	**145**	**100**

Bewustzijnsniveau bij opname
Bij opname was 57% van de patiënten in een laagbewuste toestand (LB) en 43% in een vegetatieve toestand (VT).

Kenmerken behandeling
Vanaf 1994 werd gewerkt met een gespecialiseerd behandelteam aan de hand van een uitgewerkt protocol. De tijdsduur tussen het oplopen van het letsel en de opname in het VIN-programma werd significant korter na invoeren van het protocol. Voorafgaand aan invoering werden 49 patiënten opgenomen na gemiddeld 81,6 dagen (SD=38,4), na invoering van het protocol werden 96 patiënten opgenomen na gemiddeld 64,1 dagen (SD=31,6). Variantie-analyse toonde een significant interactie-effect aan (F(1,143)=8,57; p<0,01).
De gemiddelde wachtduur voor het totale cohort bedraagt 70,0 dagen (SD=34,9).

Verblijfsduur
De verblijfsduur in het VIN-programma was gemiddeld 4,3 maanden (SD=3,00) in de TBI-groep en 4,7 maanden (SD = 2,62) in de nTBI-groep.
Wanneer een onderscheid wordt gemaakt op basis van het bewustzijnsniveau bij opname, blijkt er een significant verschil te zijn tussen de TBI-groep en de nTBI- groep (zie tabel 2). Variantie-analyse toonde een significant interactie-effect aan (F(1,141)= 9,55; p<0,01).

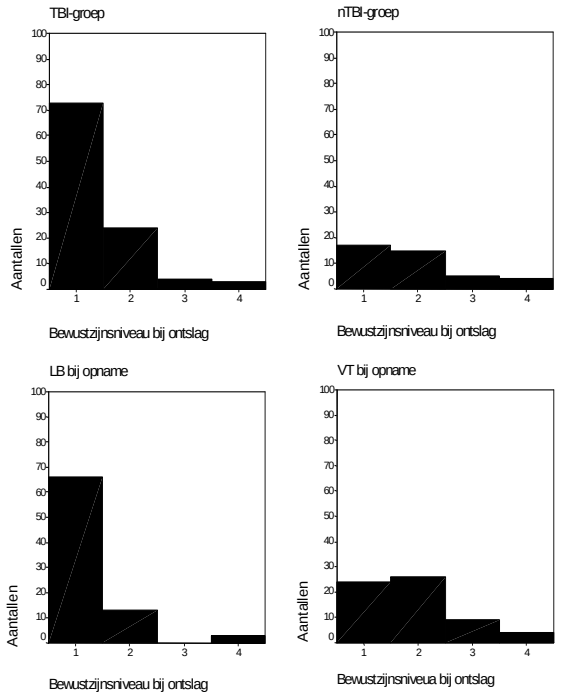
Tabel 2. Gemiddelde verblijfsduur in maanden, gesplitst tussen oorzaak en bewustzijnsniveau bij opname.

	LB bij opname	VT bij opname	**Totaal**
TBI	3,4	5,4	**4,3**
nTBI	5,1	4,1	**4,7**
Totaal	**3,9**	**5,1**	**4,4**

Patiënten met TBI verbleven gemiddeld langer in het behandelprogramma als ze in een vegetatieve toestand waren opgenomen, terwijl in de nTBI-groep dit juist het geval was als ze in een laagbewuste toestand waren opgenomen.

Bewustzijnsniveau bij ontslag
Bij ontslag uit het VIN-programma was 62% van de patiënten bewust, 27% laagbewust, 6% in een vegetatieve toestand en 5% was overleden
Figuur 1 laat de verdeling over de verschillende categorieën zien.

Een chi-kwadraat test wees uit dat patiënten in LB een significant grotere kans hadden om bij bewustzijn te komen dan patiënten in VT ($\chi^2_{(3)}$ = 31.121, p<0.01). Ook de TBI-groep had een significant betere outcome dan de nTBI-groep ($\chi^2_{(3)}$ = 12.084; p<0.01).
Achtenzestig procent (68%) van de TBI-groep wordt ontslagen naar een reguliere revalidatievoorziening, tegenover 35% van de nTBI-groep.



1 = bewust 2 = laagbewust (LB)
3 = vegetatieve toestand (VT) 4 = overleden

Figuur 1. Bewustzijnsniveau bij ontslag in verschillende categorieën.

Predictie van herstel van het bewustzijn
Een logistische regressie-analyse wees uit dat van zes variabelen (bewustzijnsniveau bij opname, oorzaak letsel, tijdsduur tot opname, leeftijd, aanwezigheid behandelprotocol, en geslacht) de eerste drie significant bijdragen aan de kans op herstel tot bewustzijn.

2.1.3 Conclusie
Het percentage patiënten dat bij bewustzijn komt is in dit deelonderzoek relatief hoger dan in vergelijkbare onderzoeken. Boyer en Edwards beschreven in 1991 de uitkomsten van een soortgelijk behandelprogramma voor kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 maanden t/m 21 jaar (M=12,7) die een traumatisch letsel hadden opgelopen[3]. De patiënten werden gemiddeld na 62 dagen in het behandelprogramma opgenomen. De opnameduur van deze patiënten bedroeg gemiddeld 8,6 maanden. Van de patiënten die in het onderzoek van Boyer en Edwards 3 maanden na het trauma nog een niveau III of lager op de Rancho Level of Cognitive Functioning Scale (LCFS)[10,11] behaalden (d.w.z. LB of lager), was 1 jaar na het letsel 41% niet hersteld tot volledig bewustzijn. Van het retrospectieve cohort in dit deelonderzoek is bij ontslag uit het VIN-programma (gemiddeld 8.7 maanden na letsel (SD = 3.6)) 33% niet hersteld tot volledig bewustzijn.

Ook de kansen op herstel die de Multi-Society Task Force on the Persistent Vegetative State (MSTF) in 1994 berekende op basis van alle toen bekende onderzoeken, zijn lager dan de herstelpercentages in dit deelonderzoek[20,21]. De MSTF berekende voor TBI patiënten die na drie maanden nog in VT waren een kans van 14% (CI^{99} = 1 – 27) om te overlijden en een kans van 30% (CI^{99} = 13 – 47) om in VT te blijven. De percentages in dit deelonderzoek waren: 0% overleden en 5%(CI^{99} = 0 – 14) in VT. Voor nTBI patiënten berekende de MSTF een kans van 3% (CI^{99} = 0 – 11) om te overlijden en een kans van 94% (CI^{99} = 83-100) om in VT te blijven. In dit deelonderzoek waren de percentages: 10% (CI^{99} = 0 – 26) overleden en 19% (CI^{99} = 0 – 41) in VT. In twee categorieën verschillen de percentages in dit deelonderzoek significant van de kansberekening van de MSTF, in één deelcategorie is er slechts een heel kleine overlap in de betrouwbaarheidsintervals, en slechts in de categorie ‘overleden’ correspondeert het uitkomstpercentage van de nTBI-groep met de verwachting volgens de MSTF.
De derde vergelijking die kan worden gemaakt is met een reeks onderzoeken die door Kriel et al. tussen 1988 en 1993 zijn gepubliceerd over een groep van in totaal 188 kinderen en adolescenten die na een traumatisch letsel langdurig in een vegetatieve toestand verkeerden[14,15]. Deze patiënten ontvingen een ‘regulier’ behandelprogramma, niet specifiek gericht op het verbeteren van de bewustzijnstoestand, maar wel op verbetering van het algemeen functioneren (Kriel, persoonlijke mededeling). Van de 60 patiënten die drie maanden na het letsel nog in VT verkeerden, was na een half jaar 67% nog steeds in VT, en na één jaar was dat 45%[14]. 23% van deze 60 patiënten was na één jaar bij bewustzijn (in staat tot communiceren). Van het retrospectieve cohort in dit deelonderzoek waren 2x zoveel (45%) van vergelijkbare patiënten aan het eind van het behandelprogramma (ruim 8 maanden na het letsel) bij bewustzijn.
Alhoewel statistisch geen effect van leeftijd op herstel is gevonden, blijkt uit een nadere analyse dat de jongste leeftijdsgroep (0 t/m 5 jaar) en de oudste leeftijdsgroep (21 t/m 26 jaar) een slechtere outcome laten zien dan de tussenliggende groepen. Enerzijds wordt dit waarschijnlijk veroorzaakt doordat in de jongste groep veel kinderen met niet-traumatisch letsel zitten en in de oudere groep veel hoog-energetische ongevallen hebben plaatsgevonden. Beide oorzaken hebben ten aanzien van herstel een slechtere prognose[19].

Uit dit deelonderzoek blijkt dat:
- jonge mensen na een traumatisch letsel een aanzienlijk betere kans hebben om volledig bij bewustzijn te komen dan na een niet-traumatisch letsel;

- herstelmogelijkheden niet lijken samen te hangen met de leeftijd,,wel met het de oorzaak en/of de aard van het letsel;
- herstel tot bewustzijn eerder optreedt naarmate patiënten eerder worden opgenomen;
- vrijwel iedereen die tussen één en zes maanden na het letsel in laagbewuste toestand is, volledig tot bewustzijn komt;
- de kans op herstel tot bewustzijn na opname in het VIN-programma ongeveer 1,5 tot 2x groter is dan verwacht op basis van bekende literatuurgegevens.

2.2 Langetermijn outcomeonderzoek

Dit deelonderzoek is grotendeels verwerkt in een concept artikel dat is aangeboden aan het tijschrift Brain Injury, waarin ook het artikel over de hierboven gepresenteerde gegevens is geplaatst.

2.2.1 Opzet

Eind 2000 is contact gezocht met alle in het vorige deelonderzoek beschreven 145 patiënten. Vijfentwintig (17%) van hen bleken inmiddels te zijn overleden. Twaalf (8,3%) waren verhuisd en niet meer te lokaliseren. Van de overige 108 patiënten (of familieleden) werkten er 65 (60%) mee.
Dit deelonderzoek is in twee delen opgesplitst.
Het eerste deel bestond uit het in kaart brengen van neuropsychologische vaardigheden van een deel van het totale cohort. Er is vanwege het kleine aantal kinderen in de onderzoeksgroep voor gekozen om uitsluitend volwassenen hiervoor te benaderen, die bij ontslag uit het VIN-programma volledig bij bewustzijn waren. Van de 65 bleken er 40 aan die criteria te voldoen en 22 van hen waren in staat en bereid een volwaardig neuropsychologisch onderzoek te ondergaan. Er werd een drietal cognitieve domeinen onderzocht, waarvan bekend is dat mensen met ernstig hersenletsel problemen ondervinden: intelligentie, geheugen en aandacht[13]. De volgende tests werden afgenomen[17]: de Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS III: algemene intelligentie, verbale intelligentie, performale intelligentie), de 15-Woorden test (15WT: drie aspecten van het geheugen), De Bourdon-Wiersma test (BWT: volgehouden aandacht) en de Trail Making test (TMT: verdeelde aandacht).
Het tweede deel van dit deelonderzoek bestond uit het in kaart brengen van de mate van zelfstandigheid en van handicap. Daartoe hebben naaste familieleden (ouder of partner) van de 65 participerende patiënten enkele vragenlijsten ingevuld: de Disability Rating Scale (DRS)[23] en de Glasgow Ourtcome Scale Extended (GOSE)[32]. De DRS werd door het familielid zelf ingevuld en de GOSE werd aan de hand van een gestructureerd interview afgenomen. De scores op de DRS werden omgezet naar een 8-puntsschaal, op de GOSE vindt de score automatisch op een 8-puntsschaal plaats.

2.2.1 Resultaten

Aan het neuropsychologisch onderzoek namen 22 patiënten deel. De leeftijd liep uiteen van 17 tot 30 jaar (M = 22.2). De verstreken tijd sinds het letsel was 5.8 jaar (range 2 - 11 jaar). In tabel 3 worden de gemiddeldes en standaard deviaties op de tests gepresenteerd. Tevens wordt het percentage van de patiënten weergegeven met een score die meer dan 2 standaarddeviaties lager was dan de gemiddelde normscore.

Tabel 3. Gemiddelde scores (M), standaard deviaties (SD) en % lager (meer dan 2 SD onder gemiddelde normscore) op cognitieve vaardigheden.

Cognitief domein	M	*SD*	% lager
Intelligentie			
Algemeen	78,4	*22,5*	50
Verbaal	79,4	*15,8*	27
Performaal	81,1	*30*	58
Geheugen			
Onmiddellijk	30,8	*8,5*	60
Uitgesteld	4,8	*3,1*	48
Herkenning	24,3	*5,2*	27
Aandacht			
Volgehouden	23	*13,8*	61
Verdeeld	172,2	*120,8*	100

In het onderzoeksdeel naar de mate van zelfstandigheid en handicap was het allereerst van belang na te gaan of er verschil bestond tussen de groep die wel wilde participeren en de groep patiënten die dat niet deed. Er bleek geen verschil te zijn op alle mogelijke beïnvloedende variabelen: leeftijd, duur sinds letsel, oorzaak letsel, bewustzijnstoestand bij opname, bewustzijnstoestand bij ontslag, of geslacht.
Van 90 patiënten kon de langetermijn outcome in kaart worden gebracht. Vijfentwintig van hen waren overleden. Het onderzoek vond plaats tussen 2.4 en 15.7 jaar na het letsel (M = 7.2 jaar). De gemiddelde leeftijd bedroeg 19.1 jaar (range 5-35 jaar) en 70% is mannelijk.
In tabel 4 worden de resultaten weergegeven van de scores op de DRS categorieën.

Vergelijkbare, zij het iets lagere scores worden gevonden op de GOSE, maar aangezien de DRS voor deze populatie een betere outcomemaat is dan de GOSE[12], worden die cijfers hier niet weergegeven. Wel is het verband tussen de DRS en de GOSE in deze

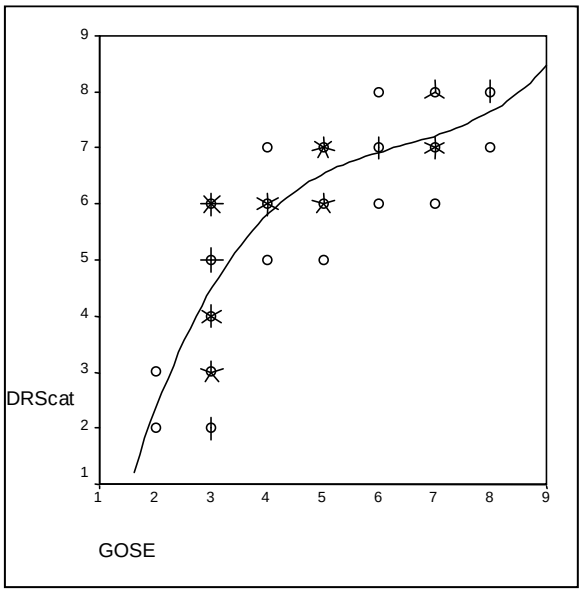
populatie te zien in figuur 2. Daaruit blijkt dat de relatie tussen beide schalen niet volledig rechtlijnig is. Er scoren relatief veel patiënten in niveau 3 van de GOSE (ernstig gehandicapt), terwijl op de DRS de meeste scores op niveau 6 en 7 liggen (matig of enigszins beperkt).

Tabel 4. Langetermijn outcomescores op de Disability Rating Scale in categorieën (DRScat), opgesplitst in TBI- en nTBI-patiënten. De vermelde percentages zijn berekend over het aantal deelnemende patiënten.

Categorie	TBI	nTBI	Totaal
Geen beperkingen (8)	6 (9,5%)	0	6 (6,6%)
Enigszins beperkt (7)	15 (23,8%)	2 (7,4%)	17 (18,9%)
Matige beperkingen (6)	19 (30,2%)	2 (7,4%)	21 (23,3%)
Matig-ernstige beperkingen (5)	3 (4,8%)	3 (11,1%)	6 (6,6%)
Ernstige beperkingen (4)	5 (7,9%)	1 (3,7%)	6 (6,6%)
Zeer ernstige beperkingen (3)	2 (3,2%)	4 (14,8%)	6 (6,6%)
Vegetatieve toestand (2)	1 (1,6%)	2 (7,4%)	3 (3,3%)
Overleden (1)	12 (19%)	13 (48,1%)	25 (27,8%)
Onbekend	*41*	*14*	*55*
Totaal	**104**	**41**	**145**

De correlatie tussen de DRScat en de GOSE was hoog (Spearman rho = 0,94; $p < 0,01$).
Zowel op de DRScat als op de GOSE waren de verschillen tussen de TBI-groep en de nTBI-groep significant (DRS: $t_{(88)} = 4,2$; $p < 0,01$; GOSE:) $t_{(88)} = 4,3$; $p<0,00$), in die zin dat de TBIgroep een betere outcome laat zien dan de nTBI-groep.

De DRS bevat één vraag waarin de mate van zelfstandigheid wordt bevraagd. Uit de scores blijkt dat van overlevenden in de TBI-groep 35,3% volledig zelfstandig functioneert (eventueel met gebruik van hulpmiddelen), dat 31,4% enigszins tot matig afhankelijk is van hulp en dat 33,3% vrijwel volledig tot volledig afhankelijk is. In de nTBI-groep zijn de percentages respectievelijk: 7,1, 28,5 en 64,3.



Figuur 2. Relatie tussen DRS-categoriescores en GOSE scores (zonder 'overleden'). Ieder streepje aan bolletje stelt één patiënt voor, evenals ieder bolletje zonder streepjes.

2.2.3 Conclusie

Uit deze deelonderzoeken met betrekking tot de langetermijn gevolgen van ernstig hersenletsel van mensen die in het VIN-programma behandeld zijn, blijkt een aanzienlijk deel van de overlevenden (meer dan de helft) hersteld te zijn tot een redelijke tot goed niveau van zelfstandigheid. Van hen is ruim een kwart in staat volledig zelfstandig te leven en nog eens ruim een kwart kan met hulp een zelfstandig leven leiden. Er is daarbij wel een groot verschil zichtbaar tussen de patiënten met een traumatisch letsel vergeleken met de patiënten met een niet-traumatisch letsel. Van de eerste groep herstelt bijna tweederde tot een redelijk tot goed niveau, van de laatste groep is dat slechts 15%.

Het gemiddelde bereikte niveau in de TBI-groep is flink hoger dan verwacht op grond van literatuurgegevens. Kriel presenteerde in 1993 de outcomecijfers van de jarenlang door hem gevolgde groep kinderen en jongeren[14]. Van de patiënten die langer dan 3 maanden in VT verkeerden herstelde in die studie slechts 10% tot een niveau van verbale communicatie en 30% tot een niveau van motorische ambulantie. In dit deelonderzoek herstelden 11 (40%) van de 25 patiënten die langer dan 3 maanden in VT verkeerden tot één van de bovenste drie categorieën van de DRS, hetgeen per definitie communicatie en een zekere mate van zelfstandige ambulantie inhoudt.
Er zijn op de lange termijn slechts drie patiënten die nog in VT verkeren. Alle overige die in VT werden ontslagen, zijn tussen het moment van ontslag uit het VIN-

programma en het uitvoeren van dit onderzoek overleden. Dat geldt ook voor een deel van de mensen die in laagbewuste toestand verkeerden op het moment van ontslag. Geconcludeerd kan dan ook worden dat op lange termijn verhoudingsgewijs weinig mensen (maximaal 15% van de oorspronkelijke groep; zie tabel 4) in een volledig afhankelijke situatie verkeren, waarbij 24-uurs intensieve zorg noodzakelijk is.

Over het onderzoeksgedeelte met betrekking tot de cognitieve vaardigheden kan opgemerkt worden dat een deelname van 59% van de daarvoor in aanmerking komende patiënten, zoals in dit onderzoeksdeel, zoveel jaar na het letsel relatief hoog is[4]. Uit de resultaten blijkt dat alle patiënten één of meer cognitieve problemen ondervinden. Opvallend was dat met name in de verdeelde aandacht niemand op een aanvaardbaar niveau wist te presteren. Dat betekent dat alle ex-patiënten, op wat voor intellectueel niveau ze dan ook presteren (de hoogste algemene intelligentiescore was 130, bij een landelijk gemiddelde van 100), in hun dagelijks leven problemen ondervinden in het verwerken van complexe informatie. De vraag is wat dat betekent voor de inpassing in de maatschappij en de ervaren kwaliteit van leven.

2.3 Kwaliteit van leven

Tot zo'n dertig jaar geleden was de behandeling van mensen met NAH voornamelijk gericht op herstel van fysieke functies[29]. Men ging ervan uit dat, zodra betrokkene weer mobiel zou zijn, het leven weer opgepakt kon worden. Inmiddels is duidelijk dat lang na het oplopen van het hersenletsel psychosociale aspecten zoals emotionele stabiliteit, maatschappelijke integratie en het krijgen van emotionele steun een veel grotere invloed hebben op het welbevinden dan fysieke aspecten[26]. Vooral de cognitieve en mentale vaardigheden in relatie tot de maatschappelijke context bepalen in belangrijke mate in hoeverre iemand tevreden is over het leven dat wordt geleid.
Tevredenheid over het eigen bestaan is het centrale kenmerk van het ervaren van een goede kwaliteit van leven[30]. Tijdens de behandeling van mensen met NAH ligt het niet bij voorbaat voor de hand dat de ervaren kwaliteit van leven het uiteindelijke behandeldoel is. Eerst gaat het bij de behandeling om overleven. Vervolgens is langdurig, soms enkele jaren, de aandacht gericht op herstel (van functies) en niet op de inpassing in het leven van eventueel aanwezige restproblemen. Totdat de patiënt is 'uitbehandeld' en het leven weer probeert op te pakken. Vaak wordt dan pas duidelijk hoeveel moeite dat kost. Veel mensen (patiënten én familieleden) ervaren vooral verlies en het leven is dan een zware opgave. De ervaren kwaliteit van leven is laag[6]. Het is dan ook belangrijk om het begrip 'kwaliteit van leven' expliciet aan de orde te stellen binnen revalidatiebehandelingen. Tot op dit moment is dat nog niet het geval. In de recent verschenen editie van het boek Kinderrevalidatie komt het begrip niet voor[18].
Binnen dit onderzoeksproject is er wél voor gekozen om onderzoek te doen naar de ervaren kwaliteit van leven. In het hoofdstuk over de ethische aspecten is al kort verslag gedaan over dat deelonderzoek, hier wordt uitgebreider gerapporteerd.

2.3.1 Opzet

Het meten van kwaliteit van leven (KvL) kan op uiteenlopende manieren[30]. ER is niet één manier die in alle opzichten het beste is. Het meten van KvL bij mensen met NAH is extra lastig door de mogelijke cognitieve problemen en de diversiteit van de beperkingen. Er bestaan enkele generieke schalen, die waarschijnlijk niet voldoende toegerust zijn voor gebruik bij mensen met NAH. Op Europees niveau is in 1999 een initiatief genomen om een specifieke schaal te ontwikkelen voor mensen met NAH[22]. Uit contacten met de initiatiefgroep bleek dat deze schaal niet op tijd klaar zou zijn voor gebruik binnen dit deelonderzoek. Wel was het mogelijk om één van de schalen die gebruikt werd ter constructie van de Europese schaal, de Quality Of Life in Brain Injury scale (QOLBI)[28], in dit deelonderzoek toe te passen. Voorwaarde was dat gelijktijdig een betrouwbaarheids- en validiteitsonderzoek bij deze schaal uitgevoerd zou worden. Daartoe werd de QOLBI eerst in een forward-backward procedure vertaald en in samenwerking met het revalidatiecentrum Groot Klimmendaal te Arnhem onderzocht op betrouwbaarheid en validiteit. Deze bleken voldoende te zijn[25].

De QOLBI bestaat uit zes domeinen, die ieder een aantal vragen bevatten: Lichamelijk (4 vragen); Intellectueel (7 vragen); Psychologisch (5 vragen); Functioneel (3 vragen); Sociaal (9 vragen); Persoonlijk (7 vragen, waaronder één globale vraag naar het algemene niveau van kwaliteit van leven). Bij de uitwerking is de globale vraag (QOLBI vraag 35) uit het domein Persoonlijk verwijderd en als aparte maat verwerkt.

Uit het hierboven beschreven retrospectieve cohort van 145 patiënten zijn alle patiënten vanaf 16 jaar aangeschreven die op de WAISIII een Algemeen IQ hadden van 75 of hoger (zie paragraaf 2.2). Er waren nog 120 mensen in leven, 44 voldeden niet aan de inclusiecriteria en 22 hadden in een eerdere fase al aangegeven niet meer benaderd te willen worden. Twee adressen waren niet te achterhalen. Zodoende werden in totaal 52 ex-revalidanten benaderd. Uiteindelijk hebben 31 (59.6%) ex-revalidanten daadwerkelijk aan het onderzoek deelgenomen. Bealngrijkste redenen om

niet deel te nemen waren: geen zin of tijd; niets meer te maken willen hebben met alles wat betrekking heeft op hersenletsel.
Naast de QOLBI werden, aan de hand van een gestructureerd interview, door de patiënten ook enkele andere schalen ingevuld, waaronder:

- De Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)[2] om het verband tussen depressieve gevoelens en de ervaren kwaliteit van leven te onderzoeken. De CES-D bestaat uit 20 vragen, waar op een vierpuntsschaal kan worden aangegeven hoe vaak depressieve symptomen ervaren worden;
- De EuroQol-5D VAS thermometer[24], waarmee op een schaal van 0 tot 100 moet worden aangegeven hoe de huidige gezondheidstoestand wordt ervaren.

Daarnaast werd in een interviewvorm bij een naast familielid (ouder of partner) de Glasgow Outcome Scale Extended[32] afgenomen om de mate van handicap (maatschappelijke participatie) vast te stellen.

2.3.2 Resultaten
De demografische kenmerken van de onderzochte groep zijn te vinden in tabel 5.

Tabel 5. Demografische kenmerken.

	Patiënten KvL-onderzoek (N = 31)
Geslacht:	
Vrouw	11 (36 %)
Man	20 (64 %)
Leeftijd in jaren	
Gemiddelde	21,7 jaar
Reikwijdte	16-31
Standaarddeviatie	3,4
Verstreken tijd sinds hersenletsel:	
Gemiddelde	6,8 jaar
Reikwijdte	2,8-15,8
Standaarddeviatie	2,9

In tabel 6 worden de gemiddelde gestandaardiseerde scores op de QOLBI domeinen weergegeven. Deze scores laten zien dat de patiënten, jaren na het letsel, de KvL over het algemeen met een 7,5 waarderen op een schaal van 10. De score op QOLBI vraag 35 is zelfs nog iets hoger en bedraagt 7,84 (SD = 1,72).

Tabel 7 bevat de correlaties tussen de scores op de QOLBI-domeinen met de andere afgenomen schalen.

Tabel 6. Gemiddelden en standaarddeviaties van de gestandaardiseerde QOLBI-domeinscores.

Domeinen	**Gestandaardiseerde scores**	**SD**
Lichamelijk	74,35	13,6
Intellectueel	68,29	11,4
Psychologisch	76,84	12,9
Functioneel	77,67	17,0
Sociaal	77,28	13,3
Persoonlijk	75,07	14,6

Tabel 7. Spearman rho correlaties tussen de QOLBI-domeinen en scores op de EQ-5D VAS; de CES-D en de GOSE.

QOLBI-domeinen	**EQ-5D VAS**	**CES-D**	**GOS-E**
Lichamelijk	0,34**	-0,43**	0,24
Intellectueel	0,05	-0,60**	0,16
Psychologisch	0,42**	-0,67**	0,16
Functioneel	0,21	-0,06	0,39**
Sociaal	0,28*	-0,49**	0,05
Persoonlijk	0,50**	-0,57**	0,12
QOLBI vraag 35	0,53**	-0,60**	0,02

*$p < 0.05$; **$p < 0.01$.

2.3.3 Conclusie
In deze subgroep van het retrospectieve cohort is het percentage vrouwen enigszins hoger dan in het gehele cohort (36% tegenover 28%). Aangenomen wordt dat dat geen invloed heeft op de ervaren KvL.
Daarnaast valt op dat de spreiding in de verstreken tijd sinds het hersenletsel erg groot is. Verondersteld kan worden dat die factor wél van invloed is op de ervaren KvL. Vanwege het geringe aantal personen in dit deelonderzoek is dit echter niet systematisch na te gaan. De analyses en conclusies worden dan ook uitgevoerd over de gehele groep van 31 patiënten.

Uit de verdeling van de scores over de domeinen (tabel 6) blijkt dat de patiënten het minst tevreden zijn over hun intellectuele vaardigheden. De aanwezige cognitieve stoornissen (zoals in dit hoofdstuk eerder beschreven) spelen duidelijk een rol in de beleving van de patiënten. De ervaren kwaliteit van leven op de

andere domeinen wordt op een hoger niveau gescoord, zonder opvallende verschillen. Ook de score op QOLBI vraag 35 is op een vergelijkbaar niveau (7,8 op een schaal van 10). Recent is een studie gepubliceerd over de ervaren KvL van kinderen en jongeren met een psychiatrische stoornis[1]. Uit die studie bleek dat kinderen en jongeren die een psychiatrische stoornis hadden een KvL aangaven van rond de 70 (op een schaal van 100). Een vergelijkbare groep gezonde kinderen en jongeren scoorde rond de 75. Dat betekent dat de in dit deelonderzoek gevonden scores van 75 op 100 en van 7,8 op 10 relatief hoog zijn.

In het hoofdstuk over Ethische aspecten in dit rapport wordt aangegeven dat naaste familieleden de KvL van de patiënten (veel) lager inschatten. Blijkbaar is het echter niet zo dat jonge mensen met ernstig hersenletsel en uiteenlopende restverschijnselen hun kwaliteit van leven per definitie als laag ervaren. Het tegendeel lijkt waar. Ook Dikmen et al. vonden in een iets oudere populatie patiënten met ernstig hersenletsel relatief hoge scores op een aangepaste KvL-schaal[5]. Een verschil tussen beide populaties was wel de mate van zelfstandigheid: in het onderzoek van Dikmen et al. scoorde 65% van de vergelijkbare groep op het hoogste niveau van de GOS (good recovery) terwijl in dit deelonderzoek 35% van de mensen op één van de twee hoogste niveaus van de GOSE ({vrij} goed genezen) scoorden. De correlaties tussen de GOSE en de QOLBI laten zien dat er nauwelijks een relatie bestaat tussen de mate van zelfstandigheid en participatie enerzijds en de ervaren KvL anderzijds. Datzelfde geldt deels ook voor de gezondheidstoestand (EQ-5D VAS), waarbij wel de hoge correlaties opvallen tussen de psychosociale domeinen en QOLBI vraag 35 enerzijds en de score op schaal voor de gezondheidstoestand anderzijds.
Gegeven de eveneens hoge correlatie tussen de CES-D en de QOLBI, kan worden geconcludeerd dat stemming, emoties en de psychologische welbevinden de belangrijkste componenten zijn in het ervaren van de kwaliteit van leven en niet de mate van zelfstandigheid

De vraag is natuurlijk wel hoe de mensen in VT, die per definitie niet aan dit onderzoek konden deelnemen, hun kwaliteit van leven ervaren, voor zover je daarover kunt spreken. Wade is van mening dat dit feitelijk niet mogelijk is [31]. Hij stelt dat de algemene opvatting is dat we niet weten óf, en zo ja wát mensen in VT beleven Hij schrijft: *'Although healthy people may rate the quality of life of someone in the low awareness state as very low, the quality of life of people who have a specific chronic illness is determined by social factors and not the disease or impairment, and they usually rate their quality of life as reasonable'*. En even verder: '*Consequently, we cannot appeal to externally imposed judgments on quality of life'*.

Een opmerking moet ook nog gemaakt worden over de groep patiënten die in de loop der jaren is overleden. Deze groep bestond uit patiënten in VT of in LB (waarschijnlijk op een relatief laag niveau: zie het hoofdstuk over het prospectief cohort outcomeonderzoek), die niet beschikten over communicatiemogelijkheden. Voor een deel van deze patiënten en waarschijnlijk alle families kan de periode tussen ontslag uit het VIN-programma en het overlijden een hoge lijdensdruk hebben opgeleverd ten gevolge van veel medische complicaties en problemen bij de verzorging[16].
In ieder geval is de conclusie gerechtvaardigd dat het merendeel van de patiënten uit het retrospectief cohort die daarover zelf een oordeel kunnen geven, een hoge KvL ervaren, die vooral afhankelijk is van een adequate psychologische aanpassing aan de situatie.

3. Conclusie

In dit deelonderzoek (retrospectief cohort outcome onderzoek) is onderzocht wat de outcome is van alle 145 patiënten die tussen 1-12-1987 en 1-1-2001 in het VIN-programma behandeld zijn geweest, zowel bij het einde van het VIN-programma, als op lange termijn. Tevens is nagegaan welke factoren van invloed waren op het bereikte bewustzijnsniveau.
Het blijkt dat bijna tweederde van alle patiënten in de loop van de behandeling volledig bij bewustzijn kwamen en een regulier revalidatietraject konden volgen. Slechts enkele patiënten (6%) bleven in een vegetatieve toestand. De meeste van hen overleden binnen enkele jaren, net als een vrij groot deel van de patiënten die in een laagbewuste toestand ontslagen waren. Uiteindelijk was op het langetermijn meetmoment 17% overleden.
De kans op herstel van het bewustzijn was het grootst bij patiënten die een traumatisch letsel hadden opgelopen, die laagbewust waren bij opname en die zo snel mogelijk na het trauma waren opgenomen. De patiënten met een niet-traumatisch letsel, die nog in een vegetatieve toestand verkeerden bij opname, hadden geen herstelkansen meer.

De outcomecijfers zijn beter dan verwacht op basis van internationale cijfers[3,15,20,21]. Uiteraard kan niet met absolute zekerheid worden gesteld dat het VIN-programma hieraan een bijdrage heeft geleverd. Niet zeker is of de patiëntengroepen vergelijkbaar waren, welke co-morbiditeit eventueel een rol gespeeld heeft en welke behandelingen de patiënten ondergaan hadden. Echter, de GCS-scores en de duur van de bewusteloosheid van de patiënten in het VIN-programma laten zien dat het cohort bestond uit patiënten met zeer ernstig hersenletsel en een geringe herstelkans.

Van de groep die wilde en kon deelnemen aan het langetermijn onderzoek bleek het merendeel op een matig tot licht gehandicapt niveau te functioneren. Wel heeft iedereen minstens één restverschijnsel op cognitief gebied. De kwaliteit van leven werd over het algemeen als bevredigend tot ruim voldoende (7,5 op een schaal van 10) ervaren. Er was een duidelijke relatie tussen eventueel aanwezige emotionele stoornissen en de ervaren kwaliteit van leven. Ook cognitieve stoornissen blijken invloed te hebben op de ervaren kwaliteit van leven. Dat gold niet voor de mate van gehandicapt zijn of de afhankelijkheid van anderen.
Aangezien de groep die is onderzocht op de langetermijn gevolgen ten tijde van het ontslag uit het VIN-programma op geen enkele variabele verschilde van de niet onderzochte groep, kan worden verondersteld dat bovenstaande gegevens voor alle overlevende patiënten uit het cohort van toepassing zijn. Van de overledenen zijn geen gegevens bekend met betrekking tot de ervaren KvL. Echter, gezien hun bewustzijnstoestand bij ontslag uit het VIN-programma kan verondersteld worden dat er sprake is geweest van een relatief hoge lijdensdruk, voor een deel bij henzelf en zeker bij de familie. Het is wel de vraag of dat anders zou zijn geweest als deze patiënten niet in het VIN-programma opgenomen zouden zijn geweest. Deze vraag kan hier niet beantwoord worden.

De algehele conclusie uit dit retrospectieve cohort onderzoek kan luiden dat meer patiënten hersteld zijn tot bewustzijn dan verwacht en dat dat herstel tot een hoger niveau van functioneren en welbevinden heeft geleid dan werd verwacht.

4. Literatuur

1. Bastiaansen, D. (2005). *Quality of life in children with psychiatric disorders.* Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
2. Bouma, J., Ranchor, A. V., Sanderman, R., & Sonderen, E., van. (1995). *Het meten van symptomen van depressie met de CES-D. Een handleiding.* Groningen: Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken/Rijksuniversiteit Groningen.
3. Boyer, M. G., & Edwards, P. (1991). Outcome 1 to 3 years after severe traumatic brain injury in children and adolescents. *Injury*, *22*, 315-320.
4. Corrigan, J. D., Harrison-Felix, C., Bogner, J., Dijkers, M., Terrill, M. S., & Whiteneck, G. (2003). Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *84*, 153-160.
5. Dikmen, S. S., Machamer, J. E., Powell, J. M., & Temkin, N. R. (2003). Outcome 3 to 5 years after moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *84*, 1449-1457.
6. Eilander, H. J. (1992). *Coma, een probleem voor iedereen.* Vereniging Cerebraal, Arnhem.
7. Eilander, H. J., Wijnen, V. J. M., Scheirs, J. G. M., Kort, P. L. M., de, & Prevo, A. J. H. (2005). Children and young adults in a prolonged unconscious state due to severe brain injury: outcome after an early intensive neurorehabilitation programme. *Brain Injury*, *19*, 425-436.
8. Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., Kelly, J. P., Rosenberg, J. H., Whyte, J., Zafonte, R. D., et al. (2002). The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology*, *58*, 349-353.
9. Giacino, J. T., & Kalmar, K. (1997). The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *12*, 36-51.
10. Gouvier, W. D., Blanton, P. D., LaPorte, K. K., & Nepomuceno, C. (1987). Reliability and validity of the Disability Rating Scale and the Levels of Cognitive Functioning Scale in monitoring recovery from severe head injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *68*, 94-97.
11. Hagen, C., Malkmus, D., & Durham, P. (1972). *Levels of cognitive functioning.* Downey (CA): Rancho Los Amigos Hospital.
12. Hall, K., Nathan, D. N., & Rappaport, M. (1985). Glasgow Outcome Scale and Disability Rating Scale: comparative usefulness in following recovery in traumatic head injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *66*, 35-37.
13. Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of human neuropsychology.* fifth edn., Worth Publishers, New York.
14. Kriel, R. L., Krach, L. E., & Jones-Saete, C. (1993). Outcome of children with prolonged unconsciousness and vegetative states. *Pediatric Neurology*, *9*, 362-368.
15. Kriel, R. L., Krach, L. E., & Sheehan, M. (1988). Pediatric closed head injury: outcome following prolonged unconsciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *69*, 678-681.
16. Lavrijsen, J., Bosch, H. v. d., Koopmans, R., Weel, C. v., & Froeling, P. (2005). Events and decision-making in the long-term care of Dutch nursing home patients in a vegetative state. *Brain Injury*, *19*, 67-75.
17. Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment.* 3 edn., Oxford University Press, New York.
18. Meihuizen-de Regt, M. J., Moor, J. M. H., de, & Mulders, A. H. M. (2003). *Kinderrevalidatie.* Van Gorcum, Assen.
19. Minderhoud, J. M. (2003). *Traumatische hersenletsels.* Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Mechelen.

20. Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State (1994a). Medical aspects of the persistent vegetative state (first of two parts). *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1499-1508.
21. Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State (1994b). Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1572-1579.
22. Neugebauer, E., Bouillon, B., Bullinger, M., & Wood-Dauphinée, S. (2002). Quality of life after multiple trauma - summary and recommendations of the consensus conference. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *20*, 161-167.
23. Rappaport, M., Hall, K. M., Hopkins, K., Belleza, T., & Cope, D. N. (1982). Disability Rating Scale for severe head trauma: coma to community. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *63*, 118-123.
24. Schrag, A., Selai, C., Jahanshahi, M., & Quinn, N. P. (2000). The EQ-5D - a generic quality of life measure - is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*, 67-73.
25. Sluijs-Boer, A., van. (2004). *Kwaliteit van leven-schaal voor personen met niet-aangeboren hersenletsel: een valideringsonderzoek.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.
26. Steadman-Pare, D., Colantonio, A., Ratcliff, G., Chase, S., & Vernich, L. (2001). Factors associated with perceived quality of life many years after traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *16*, 330-342.
27. Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet*, *2*, 81-84.
28. Truelle, J. L., North, P., Meyer, I., Starrach, A., Michael, C., & Montreuil, M. (2001). *Quality of life in TBI generic or specific scale? Study of 60 cases.* Paper presented at the 4th World Congress on Brain Injury, Torino.
29. Vandermeulen, J. A. M., Derix, M. M. A., Avezaat, C. J. J., Mulder, T., & Strien, J. W., van (Eds.). (2003). *Niet-aangeboren hersenletsel bij volwassenen.* Elsevier gezondheidszorg, Maarssen.
30. Vries, J., de, & Vingerhoets, A. (2005). Kwaliteit van leven: theoretische en praktische gezichtspunten. In: H. Eilander, K. Beers & L. de Vos (Eds.), *Verder kijken. Ontwikkelingen in de revalidatiepsychologie* (pp. 95-106). Amsterdam: Harcourt.
31. Wade, D. T. (2001). Ethical issues in diagnosis and management of patients in the permanent vegetative state. *British Medical Journal*, *322*, 352-354.
32. Wilson, J. T. L., Pettigrew, L. E. L., & Teasdale, G. (1998). Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of Neurotrauma*, *15*, 573-585.

Prospectief cohort outcomeonderzoek

1. Inleiding

In de voorgaande hoofdstukken is de problematiek van het uitvoeren van effectonderzoek van een complex, interactief en multidisciplinair behandelprogramma voor mensen in een langdurige bewusteloze toestand na ernstig hersenletsel al uitvoerig behandeld. Hier wordt volstaan met de verwijzing naar enkele van de aanbevelingen die Whyte recent deed in een overzicht van de obstakels die dit type onderzoek ondervindt[24]. Ten eerste is het noodzakelijk gebruik te maken van meetinstrumenten die geschikt zijn voor het vaststellen van het beoogde effect. Als deze niet beschikbaar zijn, dienen ze ontwikkeld te worden. De tweede aanbeveling is om gebruik te maken van instrumenten die op verschillende niveaus meten. In termen van de International Classification of Functioning, Disability and Health[23] wil dat zeggen dat metingen plaats kunnen vinden op ziekteniveau, op functieniveau, op het niveau van de vaardigheden en op het niveau van de maatschappelijke participatie. De derde aanbeveling is om, als een gerandomiseerd dubbelblind controlegroep-onderzoek niet mogelijk is, gebruik te maken van een onderzoeksprotocol waarin zoveel mogelijk patiënt-gegevens, inclusief het verloop tijdens de behandeling, gedetailleerd worden vastgelegd.
Bij het opzetten van het onderzoeksproject in de periode 1995-2000 hebben bovenstaande overwegingen al een rol gespeeld en ertoe geleid dat het VIN-programma op uiteenlopende manieren werd geëvalueerd. In dit hoofd-stuk wordt het gedeelte van het onderzoeksproject beschreven waarin in de periode tussen januari 2001 en september 2003 zoveel mogelijke informatie is verzameld van nieuw aangemelde patiënten, In dit hoofdstuk ligt de nadruk op de presentatie van de gegevens betreffende het bewustzijnsniveau en de uiteindelijke outcome in termen van handicap en maatschappelijke participatie. Over de bij deze patiënten verzamelde neurofysiologische gegevens wordt in een apart hoofdstuk gerapporteerd (Hoofdstuk: Neurofysiologisch onderzoek).

Net als bij het retrospectief cohort outcomeonderzoek zal ook nu gebruik worden gemaakt van historische data om de gevonden outcomeniveaus mee te vergelijken.

Over het controlegroeponderzoek dat in laatste instantie is toegevoegd aan het totale onderzoeksprotocol, zal in het volgende hoofdstuk worden gerapporteerd (Hoofdstuk: Controlegroeponderzoek).

2. Onderzoek

Bij de aanvraag van dit project is ten aanzien van het prospectieve cohort de volgende vraagstelling verwoord: *Wat zijn de kenmerken van de behandelde patiënten die van belang zijn in het kader van de mogelijke outcome? Wat is de uiteindelijke outcome van behandelde patiënten in termen van bewustzijnsniveau, van functionele mogelijkheden en van niveau van functioneren? Zijn er factoren aan te geven die mogelijk van invloed zijn geweest op de uiteindelijke outcome? Zijn die factoren te meten gedurende de behandel-methode en kunnen deze dienen als voorspellende waarden? Is er een relatie te vinden tussen het herstelverloop en de behandeling? Zijn er verbanden te vinden tussen diverse variabelen en de outcome? Wijkt de outcome af van outcomecijfers uit vergelijkbare studies?*

Deze vraagstelling biedt de mogelijkheid om een bijna oneindige reeks gegevens met elkaar in verband te brengen. In dit deel van het eindrapport worden alleen die gegevens gepresenteerd, die achteraf informatie bleken te geven over herstelmogelijkheden.
Dit onderzoeksdeel is in de loop van het onderzoek op de volgende manieren geoperationaliseerd.

- Er is onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid, validiteit en responsiviteit van de gebruikte indeling in bewustzijnsniveaus;
- Er is onderzoek gedaan naar de kenmerken en het herstelverloop, in termen van bewustzijnsniveau, mate van handicap en zorgvraag, voorafgaande aan en gedurende de plaatsing in het VIN-programma van alle aangemelde patiënten waarvoor toestem-ming werd verkregen,. Daarbij is onderzocht in hoeverre het herstel van het bewustzijn en de toestand bij ontslag in een vroeg stadium voorspeld konden worden;
- Er is onderzoek gedaan naar het niveau van handicap en maatschappelijke participatie op lange termijn (2 tot 5 jaar) na het letsel.

2.1 Indeling van bewustzijnsniveaus (PALOC-s)

Bij de start van het VIN-programma in 1987 werd gesproken over de behandeling van ‘coma-patiënten’. Dat was de term die gebruikt werd door de verwijzers, ondanks dat alle patiënten die werden aangemeld de ogen al hadden geopend. Nogal eens werd dan ook gesproken over subcoma, of coma vigil, of verlengd coma, om een onderscheid te maken met de ‘echte’ comateuze toestand[16]. Het gebruik van de term ‘coma’ leidde tot veel verwarring, zowel bij behandelaars als bij

familieleden, mede onder invloed van geromantiseerde filmbeelden, waarin de patiënt de ogen open doet, even verward om zich heen kijkt en dan de klassieke vraag stelt: "Waar ben ik en wat is er gebeurd". Om aan dit soort verwarring een eind te maken werd al in 1972 door Jennett en Plum de term '(persistent) vegetative state' voorgesteld voor die langdurige bewusteloze toestand met geopende ogen[11]. Niet iedereen was blij met deze term, vooral niet omdat de (onjuiste) Nederlandse vertaling van 'vegetative state' in 'vegeterende toestand' associaties opriep met plantaardig leven. Daar kwam bij dat ook mensen in een vegetatieve toestand uiteenlopende vormen van (schijnbaar) doelgericht gedrag kunnen laten zien, ook al is er geen sprake van communicatie en het uitvoeren van opdrachten. Er was dus blijkbaar niet sprake van één 'toestand', maar van meerdere niveaus van functioneren, lager dan bewust.

In 1996 werd het verslag gepubliceerd van de International Working Party On The Vegetative State (IWP[1]). Daarin werd voorgesteld een indeling in bewustzijnsniveaus te hanteren, waarbij tussen coma en volledig bewustzijn zes niveaus worden onder-scheiden. Drie niveaus die zouden behoren bij de vegetatieve toestand (VT) en twee niveaus die werden aangeduid als 'laagbewuste toestand' (LB). Daar tussenin werd een 'overgangstoestand' beschreven, waarover de leden van de IWP het niet eens konden worden of die ondergebracht moest worden bij de VT of bij de LB.

Na de publicatie van deze indeling is door het behandelteam van het VIN-programma besloten om die indeling (in naamgeving en indeling) voortaan te gebruiken als systematiek om de voortgang van patiënten te volgen en om met familie te spreken over het niveau van bewustzijn en verwerking van informatie, waarbij de 'overgangstoestand' werd ingedeeld onder LB.

In 1997 publiceerde Giacino de inspanningen van de Aspen Neurobehavioral Conference met betrekking tot het ontwikkelen van praktische richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van mensen in een vegetatieve of laagbewuste toestand[6].

Op basis van deze twee publicaties is in de loop van 1997 een '**Bewustzijns-indeling**' als observatieschaal vastgesteld, bestaande uit 8 niveaus: coma, drie VT niveaus, drie LB niveaus en bewust.

Deze bewustzijnsindeling werd één van de beschrijvende meetinstrumenten binnen dit onderzoeksproject. Er was echter nog nooit onderzoek gedaan naar betrouwbaarheid of validiteit van deze indeling, ook niet door de twee groepen die aan de basis hebben gestaan van deze indeling. De enige onderbouwing werd gevormd door de 'expert opinion' van alle betrokken deskundigen. Om betrouwbare uitspraken te doen over het geobserveerde bewustzijnsniveau met behulp van deze indeling was een onderzoek naar de betrouwbaarheid, validiteit en responsiviteit noodzakelijk. In dit deelonderzoek wordt hiervan verslag gedaan.

Betrouwbaarheid van een observatieschaal is te definiëren als mate waarin door verschillende mensen iemand op hetzelfde niveau wordt ingedeeld. De validiteit is de mate waarin de beschreven niveaus ook werkelijk aanwezig zijn en adequaat van elkaar te onderscheiden zijn, ofwel: de schaal meet werkelijk waar hij voor bedoeld is. Responsiviteit is het vermogen van de schaal om veranderingen te meten.

De schaal heeft uiteindelijk de naam gekregen: **Post-Acute Level Of Consciousness scale (PALOC-s)**, die vanaf dit moment in dit rapport zal worden gebruikt (zie tabel 1, volgende pagina).

2.1.1 Opzet

Patiëntkenmerken

Bij het onderzoek zijn 44 patiënten betrokken die tussen januari 2001 en september 2003 gedurende een bepaalde periode opgenomen zijn geweest binnen het VIN-programma. Op het moment van opname waren zij in de leeftijd van 2 tot 25 jaar (M = 16,0); 63,6% was mannelijk en 73% had een traumatisch letsel opgelopen. De gemiddelde opnameduur bedroeg 3,34 maanden.

Patiëntenonderzoek

Vanaf het moment van **aanmelding** werden alle patiënten iedere twee weken onderzocht, tot aan het ontslag uit het VIN-programma. Dit onderzoek is opgenomen op video. De duur van elke opname is 20 tot 30 minuten. In totaal zijn in de periode van behandeling in het VIN-programma 327 beoordelingen op video vastgelegd.

Instrumenten

WNSSP

Het onderzoek vond plaats aan de hand van het protocol van de Western Neuro Sensory Stimulation Profile (WNSSP)[2]. De test bestaat uit 33 items die de mate van aandacht, alertheid en mogelijkheid tot expressieve communicatie van een patiënt met bewustzijnsverlies onderzoekt, evenals de reacties op auditieve, visuele, tactiele en olfactorische stimulatie. De maximale score die behaald kan worden is 113. Hoe hoger de score, hoe hoger het niveau van bewustzijn en cognitief functioneren van de patiënt. Omdat niet bij iedereen altijd alle items van de WNSSP konden worden afgenomen zijn de ruwe scores omgezet naar percentages van de maximaal te behalen score op de wél afgenomen items.

DRS

Direct na afloop van ieder onderzoek werd het grootste deel van de Disability Rating Scale (DRS) ingevuld[20]. De DRS is ontworpen om de mate van handicap te kunnen vastleggen in het gehele herstelproces tussen coma en terugkeer in de maatschappij. De DRS bestaat uit acht items.

Tabel 1. Post-Acute Level Of Consciousness scale (PALOC-s): schaal voor het vaststellen van het bewustzijnsniveau bij bewusteloze mensen in de post-acute fase na ernstig hersenletsel.

Globaal niveau	***Score***	**Beschrijving niveaus**
Coma	Betrokkene heeft géén slaap-waak ritme, ogen zijn gesloten.	
	1	Slechte tot afwezige controle van de basale lichaamsfuncties, zoals ademhaling, lichaamstemperatuur, bloeddruk, etc. Meestal geen reacties op prikkels. Op pijnprikkels kunnen reflexbewegingen optreden (strek- of buigbeweging), verder geen reacties.
Vegetatieve toestand	Betrokkene heeft wel een slaap-waak ritme, maar nog geen adequaat dag-nacht ritme. Grotendeels herstel basale lichaamsfuncties. Geen beademing (meer) nodig.	
	2	**Heel weinig activiteiten (hyporesponsief)** Meestal geen reacties, soms op prikkels vertraagde reflex-activiteit.
	3	**Reflexmatige activiteiten** Op prikkels vaak grote strekreacties of schrikreacties, zonder dat er gewenning optreedt. De reacties kunnen overgaan in buigreacties (terugtrekken). Er kunnen dwalende oogbewegingen optreden, zonder te volgen. Soms gezichtsuitdrukkingen bij stimulatie.
	4	**Reacties in gestimuleerde lichaamsdelen** Bij aanraking terugtrekken van arm of been. Een reactie in de richting van de prikkel (lokaliseren) bij aanraking, geluid of visuele stimulering. Volgen met de ogen, maar niet fixeren op personen of voorwerpen.
Laagbewuste toestand	Betrokkene is het grootste deel van de dag wakker.	
	5	**Overgangstoestand** Volgen en fixeren van personen en voorwerpen. Over het algemeen meer gerichte reacties op prikkels. Veel gedrag is automatisch, bijvoorbeeld het openen van de mond bij het zien of voelen van eten, of het reiken naar een aangeboden voorwerp. Soms emotionele reacties zoals huilen of lachen als reactie op familie of op een specifieke stimulus.
	6	**Onsamenhangende (verwarde) reacties** Wisselend adequate reacties op eenvoudige opdrachten. Volledig afhankelijk. Betrokkene heeft nog zeer ernstige cognitieve stoornissen, welke niet testbaar zijn. Er is sprake van een laag alertheidsniveau, waarbinnen fluctuaties kunnen optreden.
	7	**Samenhangende reacties** Reageert consequent adequaat op eenvoudige opdrachten. Betrokkene heeft een meer stabiel en hoger alertheidsniveau. Nog wel duidelijke stoornissen in cognitieve functies en volledige afhankelijkheid.
Bewuste toestand	***8***	Betrokkene reageert adequaat en is meer gericht op de omgeving, waarbij functionele en begrijpelijke wederzijdse communicatie mogelijk is (ook al is het met hulpmiddelen). Er kunnen cognitieve en gedragsmatige stoornissen aanwezig zijn.

De eerste drie items hebben betrekking op het bewustzijnsniveau, de volgende drie op de mate van zelfredzaamheid in het dagelijks leven en de laatste twee op de mate van maatschappelijke participatie.
De items over de zelfredzaamheid werden gescoord nadat binnen één uur na het onderzoek bij de verpleegkundigen van de afdeling waar de patiënten verbleven was nagevraagd welke vaardigheden aanwezig waren. De maximale score die behaald kan worden op de DRS is 29. Hoe hoger de score, des te ernstiger de handicap van de patiënt. Teneinde statistische vergelijking beter mogelijk te maken zijn de ruwe scores op de DRS omgezet naar categorieën, zoals bij de constructie van de schaal voorgesteld door Rappaport[20]. Dat levert een indeling in 8 categorieën op. De omzetting is zodanig uitgevoerd dat een hogere score een hoger niveau van functioneren weergeeft (dus minder gehandicapt).

PALOC-s
Tenslotte is na afloop van ieder onderzoek de score op de PALOC-s bepaald. Gevraagd werd om niet alleen een 'algemeen' niveau van bewustzijn aan te geven, maar ook het 'beste niveau' en het 'slechtste niveau'.

De WNSSP en de DRS worden gebruikt als onafhankelijke variabelen om de validiteit van de PALOC-s te onderzoeken.

Procedure
Uit alle 327 videotapes werd van iedere patiënt één bandje geselecteerd met behulp van een gestuurde random procedure. Eerst werden aan de hand van een at randomlijst 24 metingen geselecteerd die ertoe leiden dat er, op basis van de score van de onderzoeker, op iedere niveau van de PALOC-s minstens drie metingen vertegenwoordigd waren. Vervolgens werd dit aangevuld met 20 volkomen at random geselecteerde videotapes (één per patiënt).
De 44 videotapes zijn in eerst beoordeeld door 4 deskundige, ervaren en getrainde beoordelaars: een revalidatiearts, een revalidatiearts in opleiding met tevens 2 jaar neurologieopleiding achter de rug, een verpleeghuisarts en een psycholoog in opleiding. De volgorde van beoordeling was voor iedereen verschillend. De beoordelingen werden uitgevoerd in een periode van 10 weken. Eén van de beoordelaars heeft twee tot drie maanden later dezelfde set tapes nogmaals beoordeeld, in een andere random volgorde. Vervolgens is deze procedure met de beoordelaars geëvalueerd en is besloten enkele toelichtende teksten in de beschrijving van de PALOC-s, die tot mogelijke interpretatieverschillen konden leiden, te veranderen. De veranderingen zijn besproken met het behandelteam, waarna de onderzoeker de uiteindelijke formuleringen heeft vastgesteld. Aan de indeling in acht niveaus is niets veranderd, wel aan de toelichtende teksten, met name in de niveaus van de laagbewuste toestand. Een voorbeeld van zo'n verandering is te vinden in tabel 2.

Tabel 2. Voorbeeld van een verandering in de toelichtende beschrijvingen van de PALOC-s.

Niveau	***Laagbewuste toestand*** **Niveau 6:** Onsamenhangende (verwarde) reacties
Oude tekst	Wisselende reacties op eenvoudige opdrachten. Volledig afhankelijk. Betrokkene heeft op dat moment duidelijke cognitieve stoornissen en kan niet helder denken
Nieuwe tekst	Wisselend adequate reacties op eenvoudige opdrachten. Volledig afhankelijk. Betrokkene heeft nog zeer ernstige cognitieve stoornissen, welke niet testbaar zijn. Er is sprake van een laag alertheidsniveau, waarbinnen fluctuaties kunnen optreden.

Na deze aanpassing werden aan de hand van de vernieuwde tekst de 44 tapes nog eens beoordeeld door een getrainde, maar onervaren psycholoog in opleiding. Daarop aansluitend heeft deze nog 56 nieuwe tapes beoordeeld (at random geselecteerd uit de overgebleven 278). In totaal heeft deze beoordelaar dus 100 tapes beoordeeld, waarin sommige patiënten meerdere keren (maximaal 4x) vertegenwoordigd waren.
Statistische bewerking
Om de betrouwbaarheid en validiteit van de PALOC-s te bepalen zijn de interbeoordelaars correlaties en de intrabeoordelaar correlatie bepaald met behulp van Spearman's rho. De interbeoordelaars overeenstemming en de intrabeoordelaar overeenstemming is berekend met behulp van Cohen's gewogen Kappa. Alle berekeningen zijn gedaan zowel voor de 'algemene toestand', de 'beste toestand', als de 'slechtste toestand'. Aangezien de scores sterk overeenstemmen, worden hier uitsluitend de resultaten van de 'algemene toestand' (PALOC-s^{AT}) gepresenteerd.

2.1.2 Resultaten
Betrouwbaarheid
De interbeoordelaar correlaties op de PALOC-s^{AT} variëren tussen 0,85 en 0,94 (zie tabel 3). De intrabeoordelaar correlatie bedraagt 0,96.
Ook de interbeoordelaars overeenstemming op de PALOC-s^{AT} is erg hoog: tussen 0,90 en 0,95, net als de intrabeoordelaar overeenstemming (0,94). In alle gevallen was de standard error significant klein (SE < 0,05).

Tabel 3. Interbeoordelaars correlaties (Spearman's rho) op de 'Algemene toestand' van de PALOC-s.

Beoordelaars paren	r_s PALOC-s^{AT}
1 x 2	0,94**
1 x 3	0,92**
1 x 4	0,85**
1 x 5	0,93**
2 x 3	0,94**
2 x 4	0,92**
2 x 5	0,94**
3 x 4	0,92**
3 x 5	0,93**
4 x 5	0,91**

** p < 0,01 (tweezijdig)

Validiteit

De validiteit is bepaald door de 100 beoordelingen van de vijfde beoordelaar te correleren met de percentuele WNSSP-scores (WNSSP%) en de categoriescores op de DRS (DRS^{cat}). Aangezien deze beoordelingen voor een deel bij dezelfde patiënten gedaan zijn, is het van belang om na te gaan in hoeverre de scores in de groep patiënten die maar 1x zijn beoordeeld, afwijken van de scores van patiënten die meerdere keren voorkwamen. Acht patiënten kwamen één keer voor, 20 patiënten twee keer, 12 patiënten drie keer en 4 patiënten vier keer. In tabel 4 worden de correlaties weergegeven van de gehele groep, van de oorspronkelijke 44 tapes (alle patiënten komen hier 1x in voor) en van de overige 56 (20 patiënten komen hier 1x in voor, 12 patiënten 2x en 4 patiënten 3x).

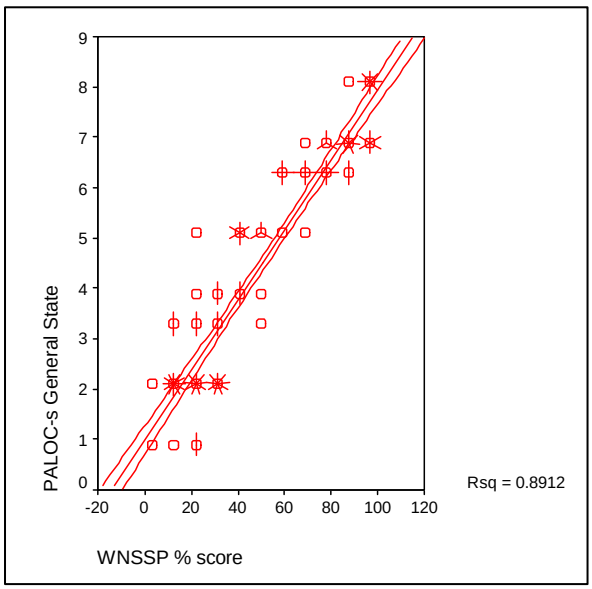
Tabel 4. Correlaties (Spearman's rho) tussen de PALOC-s^{AT} met de WNSSP% en de DRS^{cat}, voor alle 100 beoordelingen samen, de eerste 44 beoordelingen, en de overige 56.

Groepen	*WNSSP% x* PALOC-s^{AT}	*DRScat x* PALOC-s^{AT}
Alle beoordelingen (100)	0,93**	0,85**
De eerste 44 beoordelingen	0,91**	0,88**
De overige 56 beoordelingen	0,94**	0,82**

** p < 0,01 (2-tailed)

Te zien is, dat er geen verschillen zijn tussen de volledige groep, de oorspronkelijke 44 en de overige 56. Het feit dat er meerdere observaties van één patiënt gebruikt worden, lijkt niet van invloed te zijn geweest op de scores.

De correlaties tussen de PALOC-s^{AT} met de WNSSP% en de DRS^{cat} zijn hoog, hetgeen wijst op een goede validiteit van de PALOC-s. Met name de correlatie tussen de PALOC-s en de WNSSP% is hoog. Om na te gaan wat de aard van de relatie is, is een 'curve estimation procedure' uitgevoerd.
Het bleek dat een rechte lijn de relatie bijna perfect weergeeft (Rsq = 0,89). Hogere orde curves lieten slechts marginaal betere relaties zien. In figuur 1 wordt de relatie tussen de PALOC-s^{AT} met de WNSSP% getoond.



.

Figuur 1. Relatie PALOC-s^{AT} met de WNSSP% in een lineaire curve. Ieder rondje is één meting en ieder streepje aan een rondje is één meting. De buitenste lijnen geven de 95% betrouwbaarheidsgrenzen weer.

Responsiviteit

Tenslotte is de responsiviteit van de PALOC-s onderzocht door de veranderingen in de scores op de PALOC-s van de 44 patiënten te onderzoeken tussen de eerste meting bij opname in het VIN-programma en de laatste meting bij ontslag uit het VIN-programma. Daarbij is gebruik gemaakt van de Cohen's 'standardized effect size'. De responsiviteit bleek hoog te zijn: t = 8,2 (p<0,01) bij een gestandaardiseerde effectgrootte van 1,30.

2.1.3 Discussie

De resultaten van dit deelonderzoek tonen aan dat de PALOC-s een betrouwbaar, valide en gevoelig instrument is, waarmee het bewustzijnsniveau van patiënten met ernstig hersenletsel in de post-acute fase

uitstekend in kaart kan worden gebracht. Alhoewel bekritiseerd kan worden dat in het validiteitsdeel van het onderzoek gebruik is gemaakt van meerdere metingen van patiënten, blijkt dit niet ongebruikelijk te zijn bij de ontwikkeling van schalen voor dit type patiënten[7,17,21]. Ook voor het valideren van dit type schalen geldt, dat het waarschijnlijk nooit zal lukken voldoende aantallen patiënten te verzamelen om in één klinische setting binnen een redelijke tijd zo'n onderzoek te doen[24]. Gezien de geringe verschillen tussen de beoordelingen van de groep van 44 patiënten vergeleken met de scores van 56 beoordelingen over dezelfde patiënten, lijken er ook geen 'herhalings-effecten' aanwezig te zijn. Daarbij moet ook in gedachten worden gehouden dat een aanzienlijk deel van de patiënten op de verschillende metingen verschillend gedrag lieten zien. In combinatie met de at random volgorde van het beoordelen van de videotapes, is dan ook een leereffect vrijwel uit te sluiten. De conclusie is dat de gebruikte methode om het validiteitsonderzoek te doen voldoende is om uitspraken te kunnen doen.

Er lijkt een goede opbouw te zitten in de PALOC-s. De niveaus zijn goed van elkaar te onderscheiden en er lijken geen 'gaten' te vallen. Op grond van een nadere analyse is het wel de vraag of de verdeling van de niveaus in de vegetatieve toestand (VT) en de laagbewuste toestand (LB) wel correct is. Er zijn aanwijzingen dat niveau 2 en 3 te onderscheiden zijn van niveau 4, 5 en 6, en dat deze weer te onderscheiden zijn van niveau 7 en 8. PALOC-s 2 en 3 zijn dan te beschouwen als niveaus binnen de VT, PALOC-s 4,5 en 6 als niveaus binnen de LB en PALOC-s 7 en 8 als niveaus van volledig bewustzijn. In het vervolg van dit hoofdstuk en in het hoofdstuk over het Neurofysiologisch onderzoek wordt hierop terug gekomen.

2.2 Onderzoek naar herstelverloop en outcome

Bij de opzet van het onderzoeksproject is vastgesteld dat het prospectieve gedeelte van het onderzoek het beste kon worden uitgevoerd door middel van het systematisch volgen van de aangemelde en in het VIN-programma opgenomen patiënten.

De toestand van patiënten in termen van bewustzijnsniveau, functioneel herstel en kwaliteit van leven kan gemeten worden met behulp van bepaalde schalen die op verschillende momenten (in verschillende fasen van herstel) afgenomen dienen te worden.
In de oorspronkelijke onderzoeksopzet worden, naast de WNSSP[2] en de DRS[20] (zie hierboven) ook schalen genoemd als de FIM/FAM, de HBS-H ,de PCRS, de SIP-68 en de SCL-90. Daarnaast werd aangegeven dat neuropsychologisch onderzoek op 12 en 24 maanden na het letsel zinvolle informatie zou opleveren over de langere termijn outcome. Op de FIM/FAM na (waar een copyright op bleek te liggen) zijn alle schalen en tests daadwerkelijk afgenomen. Over de meeste schalen wordt op andere plaatsen in dit rapport verslag gedaan. Aan het neuropsychologisch onderzoek konden dusdanig weinig patiënten deelnemen bij wie alle instrumenten betrouwbaar konden worden afgenomen, dat is afgezien van rapportage. Van slechts 8 patiënten zijn volledige IQ-scores beschikbaar op beide momenten (gemeten met verschillende instrumenten), van 5 patiënten zijn IQ-scores beschikbaar op 12 maanden, en van 5 andere zijn alleen IQ-scores beschikbaar op 24 maanden. Van de tests van cognitieve vaardigheden zijn nog minder gegevens beschikbaar.

In dit deel van het rapport wordt verslag gedaan van het herstelverloop van alle patiënten die voor het VIN-programma werden aangemeld van januari 2001 t/m juni 2003, vanaf de aanmelding tot en met het einde van het VIN-programma.

2.2.1 Opzet

Bij aanmelding van de patiënten voor het VIN-programma werd zo snel mogelijk aan een relevant naast familielid (meestal een ouder, soms een partner) toestemming gevraagd voor uitvoering van het onderzoek (inclusief het neurofysiologisch gedeelte (zie hoofdstuk Neurofysiologisch onderzoek). In één geval werd dit volledig geweigerd, in één geval werd slechts toestemming verkregen voor het outcome onderzoek, niet voor het neurofysiologisch onderzoek. Tevens werd aan de hand van een tweetal vragenlijsten informatie verzameld bij de verwijzer en bij een naast familielid.
Na het verkrijgen van de toestemming werden de patiënten iedere twee weken onderzocht tot aan het ontslag uit het VIN-programma.

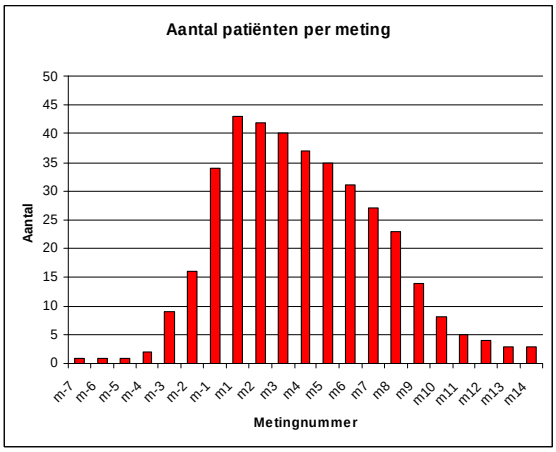
Patiëntenonderzoek

De patiënten werden zo mogelijk onderzocht in een zittende positie: of in een aangepaste rolstoel, of in zittende houding in bed. Voorafgaand aan de opname in het VIN-programma vond het onderzoek plaats in het ziekenhuis waar de patiënt verbleef. Vanaf opname vond het onderzoek plaats in een speciaal ingerichte kleine ruimte, op een vaste dag in de week (dinsdag, woensdag of donderdag) en op een vast tijdstip (15 uur, direct na de middagrust).
Het onderzoek vond plaats aan de hand van het protocol van de Western Neuro Sensory Stimulation Profile (WNSSP)[2]. Aangezien gelijktijdig informatie werd verzameld ten behoeve van het neurofysiologische onderzoek, werden eerst elektroden aangebracht op buik en borst en op de niet-voorkeurshand van de patiënt. Na deze handelingen werd altijd minstens drie minuten rust in acht genomen alvorens te starten met de onderzoeksprocedure.

Behalve de WNSSP werd ook de PALOC-s gescoord, net als de DRS (zie paragraaf 2.1).

2.2.2 Resultaten

In totaal zijn er 372 metingen verricht . Van 1 patiënt zijn 7 voormetingen verkregen. De meeste patiënten konden slechts 1x worden onderzocht voorafgaande aan opname in het VIN-programma. Figuur 2 toont het aantal deelnemende patiënten per meting.



Figuur 2. Aantal onderzochte patiënten per meetmoment (m-7 t/m m-1 zijn voormetingen, m1 t/m m14 zijn de metingen gedurende de opname van patiënten in het VIN-programma).

Patiëntkenmerken

Bij het onderzoek zijn 44 patiënten betrokken die tussen januari 2001 en september 2003 gedurende een bepaalde periode opgenomen zijn geweest binnen het VIN-programma. Op het moment van opname waren zij in de leeftijd van 2 tot 25 jaar (M =16,0); 63,6% was mannelijk. De tijdsduur tussen letsel en opname in het VIN-programma bedroeg 70,7 dagen (range 23-198; SD=35,4).

Een uitgebreide beschrijving van de onderzochte populatie, voorzien van persoonsgegevens, letselkenmerken en relevante gegevens uit de medische status, is te vinden in bijlage 4 van dit rapport.

Letselkenmerken

Van 39 patiënten was de Glagow Coma Scale (GCS) [22] bekend. Eén patiënt scoorde een 9, alle andere 8 of lager (M=4,45; mediaan=4.00; SD=1,97). 73% van de patiënten had een traumatisch letsel opgelopen (TBI) en 27% een niet-traumatisch letsel (nTBI) (zie tabel 5). Van de 12 patiënten met een niet-traumatisch letsel was 50% jonger dan 6 jaar, terwijl 88% van de patiënten met een traumatisch letsel 12 jaar of ouder was.

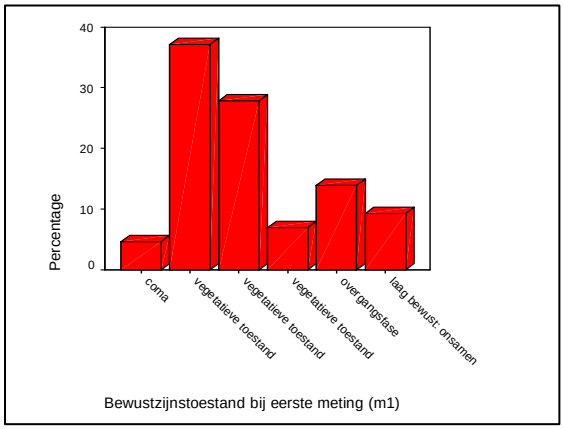
Tabel 5. Oorzaak letsel.

Oorzaak		N	%
TBI	Verkeer	30	68,2
	Anders	2	4,6
nTBI	Hypoxie	3	6,8
	Bijna-verdrinking	3	6,8
	Encephalitis	1	2,3
	Anders	5	11,4
	Totaal	**44**	**100**

Bewustzijnsniveau bij opname

Op de eerste meting (de tweede dag van opname) was 23% van de patiënten in een laagbewuste toestand (LB), 72,3% in een vegetatieve toestand (VT) en 4,7% was in coma. In figuur 3 is de verdeling over de PALOC-s niveaus weergegeven.

De gemiddelde opnameduur bedroeg 3,34 maanden. Tabel 6 laat de opnameduur zien in een aantal onderscheiden categorieën. nTBI-patiënten verblijven gemiddeld korter in het VIN-programma dan TBI-patiënten, met name als de toestand bij opname LB is.



Figuur 3. Percentuele verdeling bewustzijnsniveaus van 44 patiënten bij opname in het VIN-programma.

Bewustzijnsniveau bij ontslag

Bij ontslag uit het VIN-programma was 23% van de patiënten bewust, 32% laagbewust met een PALOC-s score van 7, 18% laagbewust met een PALOC-s score van 5 of 6, 25% in een vegetatieve toestand en 2,3% was overleden. Degenen met een PALOC-s score van 7 of 8 werden allemaal naar een regulier revalidatie-programma in de eigen regio ontslagen.

In cijfers uitgedrukt: 10 patiënten bleven in een vegetatieve toestand, 6 patiënten waren bij ontslag uit het VIN-programma in een laagbewuste toestand,

zonder revalidatiemogelijkheden en 24 patiënten waren bij ontslag laagbewust met revalidatiemogelijkheden of waren bewust.

Tabel 6. Gemiddelde verblijfsduur in maanden, gesplitst tussen oorzaak en bewustzijnsniveau bij opname.

	LB bij opname	VT bij opname	**Totaal**
TBI	3,4	3,6	**3,6**
nTBI	1,9	2,9	**2,7**
Totaal	**3.1**	**3,4**	**3,3**

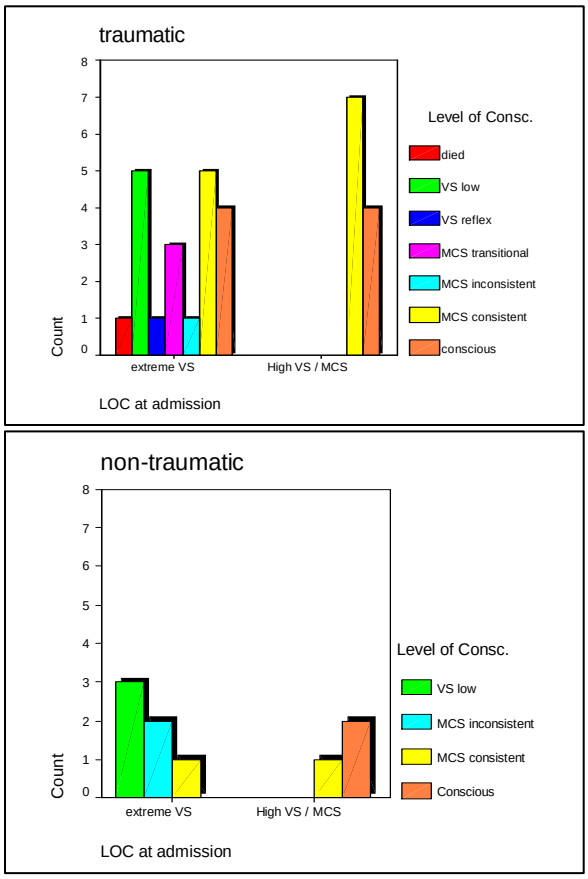
Predictie van herstel van het bewustzijn

Gezien het verhoudingsgewijze gering aantal patiënten is het niet mogelijk een logistische regressie-analyse uit te voeren met gebruikmaking van alle relevante variabelen. Wel is een grafische weergave van de outcome in relatie tot de begintoestand mogelijk, waarbij gekozen is om een onderscheid te maken tussen de TBI-patiënten en de nTBI-patiënten. Een tweede keuze die is gemaakt, is het onderscheid in twee groepen op basis van het bewustzijnsniveau bij opname. De (bij opname) zes mogelijke niveaus van de PALOC-s zijn teruggebracht tot twee categorieën: 'extreme VS', bestaande uit de PALOC-s scores 1 t/m 3, en 'high VS/MCS', bestaande uit de PALOC-s scores 4 t/m 6. Gebleken is dat alle patiënten (100%) die in de laatste groep vallen, bij ontslag een PALOC-s score van 7 of 8 hebben en in aanmerking komen voor verdere revalidatie. Dat geldt zowel voor de TBI-patiënten als voor de nTBI-patiënten (zie figuur 4). Opvallend is dat het merendeel (53%) van de patiënten die geen herstel van het bewustzijn doormaken bij ontslag op het laagste VT-niveau (PALOC-s niveau 2: VS low) functioneren.

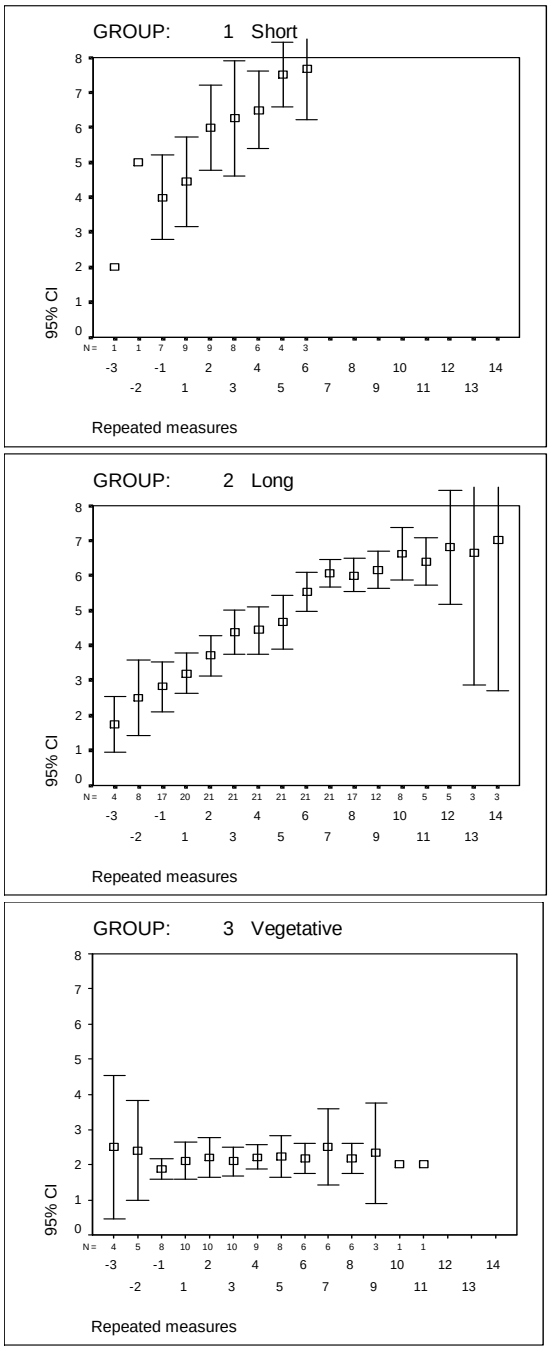
Nadere bestudering van de gegevens levert nog andere interessante resultaten op. Het blijkt dat de totale groep patiënten is op te delen in drie subgroepen op basis van de opnameduur en het getoonde herstelpatroon. Het betreft hier gegevens van 40 patiënten.

- Een kwart van de totale groep laat een snel herstel van het bewustzijn zien. Bij opname verkeerde deze groep gemiddeld op PALOC-s niveau 4, met overigens veel variantie. Dat betekent dat in deze groep ook patiënten vertegenwoordigd zijn die bij opname een PALOC-s score van 2 of 3 hadden. Het merendeel van deze groep is binnen twee maanden na opname in het VIN-programma ontslagen naar een regulier revalidatieprogramma. De helft van de totale groep laat een heel geleidelijk herstel van het bewustzijn zien. Bij opname verkeerde deze groep gemiddeld op PALOC-s niveau 3, met vrij weinig variantie. Een groot deel van deze groep is na drie maanden nog steeds in behandeling in het VIN-programma, maar wordt in de 6 weken daarna grotendeels ook naar een regulier revalidatieprogramma ontslagen.
- Een laatste kwart van alle patiënten wordt ontslagen in een vegetatieve toestand. Bij opname in het programma verkeerde deze groep gemiddeld op PALOC-s niveau 2, met weinig variantie. Bijna de helft van deze groep werd binnen drie maanden na opname ontslagen uit het behandelprogramma.

Figuur 5 toont het herstelpatroon van deze drie te onderscheiden groepen.



Figuur 4. Bewustzijnsniveau bij ontslag, gerelateerd aan het bewustzijnsniveau bij opname in twee groepen: TBI en nTBI.



Figuur 5. Herstelverloop van 40 patiënten, ingedeeld naar duur behandeling en bewustzijnsniveau bij ontslag.

2.2.3 Discussie

De patiënten die in dit prospectieve cohort opgenomen werden, verkeerden voor het grootste deel (72%) bij opname in een vegetatieve toestand. Bij het retrospectieve cohort lag dat percentage op 43%. Het lijkt er dus op dat in de loop der jaren de 'zwaarte' van de patiënten is toegenomen. Dat is echter niet terug te zien in de GCS-scores bij opname in het ziekenhuis (voor zover bekend). Die zijn vrijwel gelijk: 4,45 in dit prospectieve cohort tegenover 4,49 in het retrospectieve cohort (26% onbekend). Een oorzaak zou kunnen zijn dat patiënten eerder worden ogenomen, maar dat lijkt ook niet het geval te zijn. De tijd tussen letsel en opname bedraagt in dit prospectieve cohort 70,7 dagen, tegenover 70,0 in het retrospectieve cohort. Ook de verdeling TBI-nTBI is in beide cohorten vrijwel gelijk.
Een wel aantoonbaar verschil is de gemiddelde leeftijd ten tijde van het letsel. Die bedraagt 16,0 in dit prospectieve cohort tegenover 12,4 in het retrospectieve cohort.
Een verklaring van het feit dat meer patiënten in dit cohort in VT werden opgenomen dan in het retrospectieve cohort kan zijn, dat het VIN-programma meer bekendheid heeft gekregen waardoor meer patiënten verwezen zijn die in het verleden in een verpleeghuis opgenomen werden.

De opnameduur in het VIN-programma blijkt in de loop der tijd flink korter te zijn geworden: van gemiddeld 4,4 maanden naar gemiddeld 3,3. Met name de patiënten die bij opname in VT zijn verblijven korter in het programma (3,4 maanden in plaats van 5,1 maanden). Vooral de nTBI-patiënten die in VT opgenomen worden gaan veel sneller weg (na 1,9 maanden in plaats van 5,1). Dit laatste wordt ongetwijfeld veroorzaakt door aanscherping van het beleid ten aanzien van patiënten met een anoxisch letsel: als niet na 2 maanden enig herstel van het bewustzijn zichtbaar is, wordt de behandeling gestopt. Dit is terug te zien in figuur 5, groep 3, waarbij het aantal patiënten met 40% afneemt tussen meting 3 (6 weken na opname) en meting 6 (12 weken na opname).

Ondanks dat het overgrote deel van het cohort ruim twee maanden na het letsel nog in een vegetatieve verkeerde, herstelde tweederde tot een zodanig niveau dat verdere revalidatie mogelijk is. Ook nu (net als in het retrospectieve cohort) zijn de percentages van patiënten die tot bewustzijn kwamen aanmerkelijk hoger dan op grond van eerdere publicaties verwacht werd [3,14,18,19]. Voor de exacte gegevens wordt verwezen naar het hoofdstuk het retrospectieve cohort outcome onderzoek. Duidelijk is dat alle patiënten die bij opname een PALOC-s score hebben van 4 of hoger herstellen tot volledig bewustzijn. Dat betreft ongeveer eenderde van het cohort. De vraag is of dit herstel ook zou zijn opgetreden als zij geen behandeling zouden hebben ontvangen. De hoop, voorafgaand aan de uitvoering van dit onderzoeksdeel, dat het herstelverloop tijdens voormeting inzicht zou kunnen verschaffen, is niet uitgekomen. De meeste patiënten werden snel na aanmelding opgenomen, zodat van slechts 9 patiënten drie voormetingen beschikbaar zijn en van 16 patiënten twee voormetingen. Dat is te weinig om hersteltrends te kunnen zien. Feit blijft dat de prognose voor vrijwel alle

patiënten die uiteindelijk tot bewustzijn kwamen somber was. Van 27 patiënten is een prognose verkregen. Slechts in één geval wordt die als 'redelijk', omschreven, vijf keer wordt 'matig' als outcome verwacht en in alle andere gevallen worden termen als '(zeer) slecht, somber, vegetatieve toestand, severely disabled', etc. gebruikt.
Het herstelverloop laat verder zien dat er patiënten zijn, waarvan al vrij snel duidelijk is dat er géén herstel optreedt. De vraag is op welk moment dit met zekerheid vast te stellen is. Van de patiënten die opgenomen worden op een PALOC-s niveau van 1, 2 of 3 herstelt uiteindelijk zo'n 40% tot bewustzijn. Dat geldt **niet** voor patiënten met een niet-traumatisch letsel. De enige van hen die een dergelijk herstel doormaakte, bleek ten gevolge van een hersentumor en complicaties na de chemokuur in VT te zijn terecht gekomen en kan worden beschouwd als een a-typische patiënt. Alle andere vijf niet-traumatische patiënten herstelden onvol-doende om voor reguliere revalidatie in aanmerking te komen.
Uit bovenstaande kunnen de volgende conclusies getrokken worden.

- nTBI-patiënten die (gemiddeld 2 maanden na het letsel) een PALOC-s niveau van 3 of lager hebben, blijken geen kans te hebben op herstel van het bewustzijn;
- Alle patiënten die (gemiddeld 2 maanden na het letsel) een PALOC-s niveau van 4 of hoger hebben, komen uiteindelijk bij bewustzijn en in aanmerking voor een regulier revalidatieprogramma;
- Indien er geen herstel optreedt is dit na 6 tot 8 weken behandeling in ieder geval zichtbaar.

2.3 Onderzoek naar langetermijn outcome

In de oorspronkelijk geformuleerde onderzoeksvraag werd aangegeven dat de uiteindelijke outcome in termen van bewustzijnsniveau, functionele mogelijk-heden en niveau van functioneren de te onderzoeken parameters zijn. In de vorige paragraaf is al aangegeven dat de opzet om middels neuro-psychologisch onderzoek op 12 en 24 maanden zicht te krijgen op deze parameters, niet toereikend bleek te zijn. Lang niet alle patiënten bleken zodanig testbaar dat dit voldoende informatie op kon leveren. Daarnaast was het aantal patiënten dat geïncludeerd werd lager dan verwacht, zodat langer dan gepland doorgegaan moest worden met deze dataverzameling, hetgeen deels niet uitvoerbaar was. En ook werd in enkele gevallen geen medewerking verkregen om een onderzoek te doen van de instelling waar betrokkene opgenomen was.
Om wel langetermijn informatie te verkrijgen kon gebruik gemaakt worden van de onderzoeksopzet van het controlegroeponderzoek. In het hoofdstuk 'Controle-groeponderzoek' wordt verslag gedaan van het feit dat de dataverzameling van controlegroeppatiënten geen doorgang kon vinden, aangezien het benodigde aantal patiënten niet werd gehaald. Binnen de opzet van dat onderzoek was voorzien dat óók de ex-patiënten die in het VIN-programma opgenomen waren geweest, benaderd zouden worden. Dat is wél uitgevoerd, waarmee informatie kon worden verkregen van 32 patiënten met traumatisch letsel, twee tot vijf jaar na het trauma.

2.3.1 Opzet

Er is voor gekozen uitsluitend patiënten met een traumatisch letsel in dit langetermijn onderzoek op te nemen. Dat had te maken met de inbedding van dit onderzoek in het controlegroeponderzoek, waarbij het kleine aantal nTBI-patiënten in combinatie met de variatie aan oorzaken leidde tot uitsluiting van deze groep.
Voorafgaand aan de uitvoering van het onderzoek is telefonisch contact gezocht met de patiënten of een naast familielid om hen te informeren en te vragen of de eerder gegeven toestemming om aan het onderzoeks-project (inclusief langetermijn metingen) deel te nemen nog geldig was. Alle benaderde mensen zegden hun medewerking toe.
Het onderzoek bestond uit het telefonisch afnemen bij een naast familielid van de Disability Rating Scale (DRS)[20] en de Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)[26] Beide schalen worden wereldwijd veelvuldig gebruikt bij het vaststellen van de outcome op lange termijn na (ernstig) hersenletsel en zijn een maat voor het algeheel niveau van functioneren in termen van (beperkingen in de) zelfredzaamheid en de sociale inpassing[9]. Gebleken is dat het telefonisch verzamelen van outcomegegevens met behulp van deze schalen een betrouwbare en valide wijze van dataverzameling kan zijn[5,13].
De DRS combineert mate van stoornis, beperking en handicap in een algemene score zonder een gedetailleerde beschrijving van deze afzonderlijke aspecten te geven[9].
De vragenlijst is opgebouwd uit 8 meerkeuze items ingedeeld in 4 categorieën:

1. Wekbaarheid, bewustzijn en responsiviteit (3 items).
2. Cognitief vermogen voor zelfzorg activiteiten (eten, toiletgebruik, persoonlijke hygiëne) (3 items).
3. Afhankelijkheid van anderen (1 item).
4. Maatschappelijke participatie (1 item)

De totaalscore op de DRS wordt berekend door de scores van de acht afzonderlijke vragen op te tellen. De totaalscore kan variëren van 0 tot 29; voor gebruik in onderzoek wordt 30 gescoord als een patiënt is overleden[8]. Voor de statistische verwerking zal gebruik worden gemaakt van de categoriescores, zoals deze in tabel 7 worden weergegeven.

Tabel 7. Categorie-indeling DRS-scores.

Ruwe score	Categorie	Categorie-Score (DRS^{cat})
0-1	Geen of lichte beperking	8
2-3	Gedeeltelijke beperking	7
4-6	Matige beperking	6
7-11	Matig-ernstige beperking	5
12-16	Ernstige beperking	4
17-21	Extreme beperking	3
22-29	Vegetatieve toestand	2
30	Overleden	1

De DRS kan schriftelijk ingevuld worden door de ex-patiënt zelf of een naastbetrokkene. De DRS kan ook afgenomen worden in de vorm van een interview. Voor het telefonisch afnemen van de DRS werd een protocol uitgeschreven op basis van de schaal zoals deze in het behandelprotocol was opgenomen.

De GOSE is een uitbreiding van de in 1981 ontwikkelde Glasgow Outcome Scale[12,26]. De GOSE is gericht op de manier waarop hersenletsel het algemeen functioneren beïnvloedt en niet op de gebreken en symptomen specifiek. Het is een algemene index van outcome. De GOSE is een simpele hiërarchische schaal met acht scorecategorieën (zie table 8).

Tabel 8. Categoriescores GOSE.

Categorie	Categorie-Score (GOSE)
Zeer goed hersteld	8
Vrij goed hersteld	7
Vrij matig gehandicapt	6
Zeer matig gehandicapt	5
Vrij ernstig gehandicapt	4
Zeer ernstig gehandicapt	3
Vegetatieve toestand	2
Overleden	1

De GOSE wordt gescoord aan de hand van een gestructureerd interview. Voor het afnemen van de GOSE werd gebruik gemaakt van een vertaald protocol dat gebruikt wordt in langetermijn onderzoek binnen het Erasmus MC te Rotterdam.

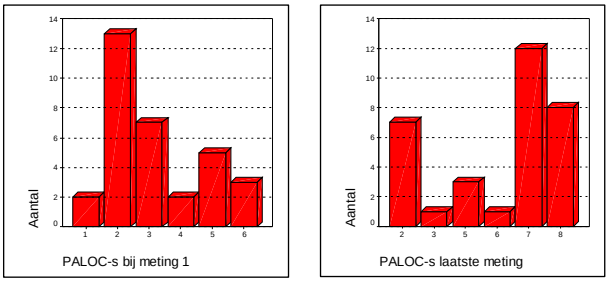
Het telefonisch interview werd in een periode van twee weken afgenomen door een revalidatiearts die geen bemoeienis heeft gehad met het VIN-programma of met één van de patiënten. Zij was volledig blind voor de toestand van de patiënten op wat voor moment dan ook.

2.3.2 Resultaten

Patiëntkenmerken

Aan het lange termijn outcome onderzoek deden (familieleden van) alle 32 ex-patiënten met traumatisch hersenletsel mee die tussen januari 2001 en september 2003 in het VIN-programma behandeld waren; 66% van de patiënten was man, de gemiddelde leeftijd was 21,4 jaar (SD = 6,5). Drie patiënten waren jonger dan 6 jaar, 26 waren ouder dan 16. Het interview vond plaats gemiddeld 3,1 jaar na ontslag uit het VIN-programma (range: 1,95 - 4,36 jaar).

De bewustzijnstoestand van de patiënten bij opname in het VIN-programma liep uiteen van PALOC-s niveau 1 tot PALOC-s niveau 6 (zie figuur 6). Uit de figuur blijkt dat het merendeel bij opname op PALOC-s niveau 1 t/m 3 wordt gescoord. Bij ontslag worden 20 van de 32 patiënten (62,5%) op PALOC-s niveau 7 of 8 gescoord.

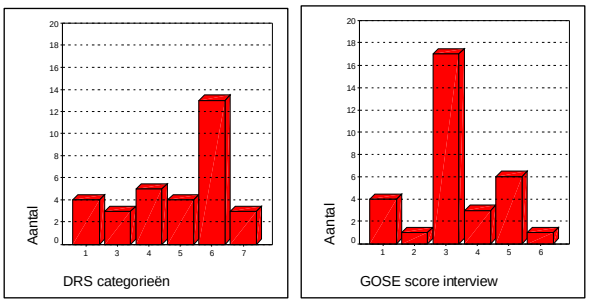


Figuur 6. PALOC-s scores bij opname en bij ontslag uit het VIN-programma van 32 traumatische patiënten.

Langetermijn outcome

Ten tijde van het interview blijken vier personen inmiddels te zijn overleden. Uit de resultaten blijkt dat er duidelijke verschillen bestaan in de scores op de beide schalen. De gemiddelde score op de DRS bedraagt 11,0 (SD = 8,9). De gemiddelde score op de DRS^{cat} bedraagt 4,8 (SD = 1,8), terwijl de gemiddelde score op de GOSE 3,3 (SD = 1,3) bedraagt. Als de vier overleden patiënten niet worden mee berekend, is het verschil tussen de DRS en de GOSE nog groter (5,3, respectievelijk 3,6).

De verdeling over de categorieën van de DRS en de GOSE is te zien in figuur 7. Op de DRS ligt een duidelijke piek op niveau 6 (matige beperking), terwijl op de GOSE een nog hogere piek ligt op niveau 3 (zeer ernstig gehandicapt). Uit een nadere analyse blijkt dat dit niveau veelal gescoord wordt, omdat bijna alle ex-patiënten gedurende de dag wel een of andere vorm van hulp of toezicht nodig hebben, soms vanwege lichamelijke beperkingen, soms vanwege mentale beperkingen en soms vanwege de leeftijd.



Figuur 7. Outcome van 32 traumatische patiënten op de DRS (in categorieën) en op de GOSE tussen 1,95 – 4,36 jaar na het trauma.

Van de acht patiënten die in VT waren bij ontslag, zijn er bij deze outcomemeting drie (37,5%) overleden. De andere vijf zijn (63,5%), blijkens de categoriescores op de DRS niet meer in VT, maar hebben extreme of ernstige beperkingen (DRS^{cat} 3 of 4; zie figuur 8).

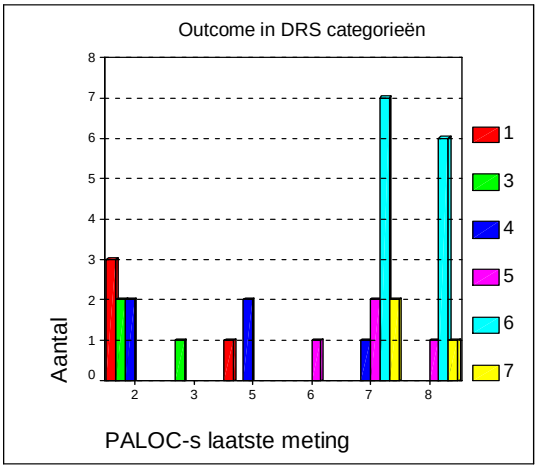
Vier (50%) van hen verblijven thuis en één (12,5%) in een verpleeghuis met dagelijkse actieve inzet van de ouders in de verzorging.

Het grootste deel van de patiënten met een PALOC-s score van 7 of 8 bij ontslag uit het VIN-programma heeft bij deze outcomemeting matige beperkingen. Een nadere analyse van de scoreprotocollen leert dat deze patiënten vooral beperkingen ondervinden in de maatschappelijke participatie.

2.3.3 Discussie

Aan dit langetermijn cohort outcomeonderzoek 2 tot 5 jaar na het letsel hebben 100% van de ex-patiënten deelgenomen. Dit is aanzienlijk meer dan in eerdere vergelijkbare onderzoeken[4].

Uit dit langetermijn onderzoek blijkt dat van de patiënten die in VT ontslagen worden een aanzienlijk deel (37,5%) binnen enkele jaren overleden is. Dat is in overeenstemming met de bevindingen van Lavrijsen, die recent vond dat in een periode van januari 2001 t/m september 2003 43 VT patiënten in alle verpleeghuizen in Nederland waren overleden, terwijl aan het eind van die periode 32 mensen in VT in verpleeghuizen waren opgenomen[15]. De populatie in dit langetermijn outcome onderzoek was aanzienlijk jonger en dan in het onderzoek van Lavrijsen, hetgeen het wat lagere percentage kan verklaren. Wellicht het belangrijkste verschil is, dat vier van de vijf patiënten die in VT waren bij ontslag uit het VIN-programma thuis woonden. Lavrijsen heeft geen onderzoek gedaan naar de situatie van mensen in de thuissituatie.



Figuur 8. Relatie tussen bewustzijnstoestand bij ontslag (PALOC-s) en langetermijn outcome in categorieën van de DRS van 32 traumatische patiënten.

Het feit dat de categoriescores van de DRS relatief hoger uitvallen dan de GOSE heeft alles te maken met de aard van de vraagstelling in de beide schalen. In de GOSE wordt veel gewicht toegekend aan fysieke zelfstandigheid. In de DRS wordt hieraan veel minder gewicht toegekend en zijn het vooral de psychologische zelfstandigheid en de actieve deelname aan de maatschappij die de score bepalen. Blijkbaar is het zo dat de ex-patiënten weliswaar bijna allemaal op de een of andere manier hulp nodig hebben, maar dat zij wel op een redelijk niveau van mentale zelfstandigheid functioneren.

Het uiteindelijk bereikte functioneel niveau van de groep patiënten met traumatisch hersenletsel is te omschrijven als: deels afhankelijk voor de dagelijkse zorg, maar met mogelijkheden tot een (vrij) grote mate van mentale zelfstandigheid.
De resultaten van dit langetermijn outcomeonderzoek van het prospectieve cohort van traumatische patiënten zijn volledig in overeenstemming met de resultaten van het retrospectieve cohort outcomeonderzoek.

3. Conclusie

In dit deelonderzoek is nagegaan wat de outcome is van alle 44 patiënten die tussen 1-1-2001 en 1-9-2003 in het VIN-programma behandeld zijn geweest, zowel bij het einde van het VIN-programma als op langetermijn.
Voorafgaand daaraan heeft onderzoek plaatsgevonden naar de bruikbaarheid van de PALOC-s, een in de klinische praktijk van het VIN-programma ontwikkelde schaal om het bewustzijnsniveau aan te duiden.
Het bleek dat de PALOC-s heel betrouwbaar, valide en gevoelig is. Vergeleken met andere instrumenten die voor deze doelgroep ontwikkeld zijn[25], biedt de PALOC-s als enige de mogelijkheid om het bewustzijn in opeenvolgende categorieën vast te stellen. De vraag is wel of de gekozen onderverdeling van de niveaus 2, 3 en 4 onder de vegetatieve toestand en van de niveaus 5, 6 en 7 onder de laagbewuste toestand juist is. Er zijn aanwijzingen dat niveau 4 wellicht beter aansluit bij de niveaus 5 en 6 en dat niveau 7 beter aansluit bij niveau 8: het bewustzijn. Ook het neurofysiologisch onderzoek laat zien dat patiënten op niveau 4 meer gelijksoortige activiteit laten zien dan patiënten op niveau 5 dan op niveau 3 (dit rapport). Zo ook op niveau 7: de reacties sluiten meer aan bij de reacties op niveau 8 dan bij de reacties op niveau 6.
Om de precieze toewijzing van niveaus aan 'toestanden' te kunnen doen is verder onderzoek noodzakelijk. Desalniettemin is de PALOC-s buitengewoon bruikbaar om het herstelverloop van patiënten in kaart te brengen. Dat blijkt ook uit het outcomeonderzoek. De scores op de PALOC-s laten goed zien welke patiënten verbeteren, in welk tempo dat proces zich afspeelt en hoe met behulp van de PALOC-s kansen op herstel vast te stellen zijn.

Het onderzoek naar het herstel(verloop) in het prospectieve cohort laat zien dat de aard van de patiëntengroep in de loop der jaren veranderd is. De groep is gemiddeld 5 jaar ouder dan in de jaren tussen 1987 en 2000 en is bij opname ook op een lager bewustzijnsniveau (77% in VT tegenover 43% in het retrospectieve cohort). Desalniettemin is de gemiddelde opnameduur flink (25%) korter. Het veranderde beleid ten aanzien van mensen met een anoxisch letsel én het niet verlengen van de behandeling als het herstelverloop geen aanwijzingen voor verbetering laat zien, hebben zichtbaar effect. Uit het langetermijn outcomeonderzoek blijkt dat de 'niet-herstellers' ook op lange termijn geen kans meer hebben op een herstel naar een wezenlijk hoger niveau van zelfstandigheid.

Wellicht is het mogelijk om in een nóg eerder stadium te beslissen welke patiënten wel en welke niet in aanmerking komen voor behandeling in het VIN-programma. Het staat vast dat iedereen die bij aanvang een PALOC-s score van 4 of hoger behaalt, uiteindelijk bij bewustzijn komt, een regulier revalidatieprogramma kan volgen en jaren later op een redelijk niveau kan functioneren, waarbij een behoorlijk hoge kwaliteit van leven wordt ervaren (dit rapport). Deze patiëntengroep dient in de post-acute fase altijd een VIN-programma te ontvangen. De patiënten met een niet-traumatisch letsel die 2 maanden na het ontstaan van het letsel een PALOC-s niveau van 3 of lager scoren, hebben geen kans meer op herstel van het bewustzijn. Het VIN-programma zou dan alleen van nut kunnen zijn in het begeleidingstraject van de familie (dit rapport). Het zou echter beter zijn als in dat begeleidingdstraject in een eerdere fase duidelijkheid werd verschaft over het gebrek aan herstelmogelijkheden.
De patiënten met traumatisch letsel die 2 maanden na het ontstaan ven het letsel een PALOC-s niveau van 3 of lager scoren, hebben 40% kans op herstel van het bewustzijn. Er is geen onderscheid te zien tussen PALOC-s niveau 2 of 3. Van belang is na te gaan of er parameters zijn die kunnen helpen te ontdekken welke van deze patiënten herstel kunnen doormaken. Wat dat betreft bieden de uitkomsten van het neurofysiologisch onderzoek wel enkele handvatten (dit rapport). Tot daarover duidelijkheid is verkregen, dienen al deze patiënten in aanmerking te komen voor een behandeling in het VIN-programma.

Duidelijk is dat het programma niet leidt tot een groot aantal mensen die heel lang in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren zonder enige vorm van contact, of leven in een 'mensonwaardig bestaan'[10]. Veel van de mensen die geen of nauwelijks herstel doormaken overlijden binnen enkele jaren. Noch dit langetermijn prospectief cohortonderzoek, noch het hierboven beschreven langetermijn retrospectief cohort-onderzoek laat op de lange termijn grote groepen mensen op een laag bewustzijnsniveau zien. Aangezien de medewerking in dit deelonderzoek 100% was, mag ervan uitgegaan worden dat de cijfers representatief zijn.

Ook in dit deelonderzoek blijkt het herstelpercentage veel groter te zijn dan in de onderzoeken die in de literatuur worden beschreven. Ook herstellen veel meer patiënten tot een redelijk niveau dan de verwijzend artsen hadden verwacht. Omdat er geen adequaat gerandomiseerd (dubbelblind) controlegroeponderzoek kan worden uitgevoerd op dit type behandelingen, zal nooit met zekerheid kunnen worden vastgesteld dat het VIN-programma heeft bijgedragen aan het herstel bij zoveel meer patiënten. Maar waarschijnlijk is het wel.

4. Literatuur

1. Andrews, K. (1996). International working party report on the vegetative state. Retrieved from: http://comarecovery.org/pvs.htm.
2. Ansell, B. J., Keenan, J. E., & de la Rocha, O. (1989). *Western Neuro Sensory Stimulation Profile; a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients.* (Handbook). Tustin, California: Western Neuro Care Centre.
3. Boyer, M. G., & Edwards, P. (1991). Outcome 1 to 3 years after severe traumatic brain injury in children and adolescents. *Injury*, *22*, 315-320.
4. Corrigan, J. D., Harrison-Felix, C., Bogner, J., Dijkers, M., Terrill, M. S., & Whiteneck, G. (2003). Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *84*, 153-160.
5. Forsyth, R. J., Hawley, C., & Long, J. (2001). Validation of a telephone-based ascertainment of outcome following traumatic head injury in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *43 (suppl)*, 16.
6. Giacino, J. T., Zasler, N. D., Katz, D. I., Kelly, J. P., Rosenberg, J. H., & Filley, C. M. (1997). Development of practice guidelines for assessment and management of the vegetative and minimally conscious states. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *12*, 79-89.
7. Gill-Thwaites, H. (1997). The Sensory Modality Assessment Rehabilitation Technique - a tool for assessment and treatment of patients with severe brain injury in a vegetative state. *Brain Injury*, *11*, 723-734.
8. Hall, K., Nathan, D. N., & Rappaport, M. (1985). Glasgow Outcome Scale and Disability Rating Scale: comparative usefulness in following recovery in traumatic head injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *66*, 35-37.
9. Hannay, H. J., Ezrachi, O., Contant, C. F., & Levin, H. S. (1996). Outcome measures for patients with head injuries: report of the Outcome Measures Subcommittee. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *11*, 41-50.
10. Jennett, B. (2002). *The vegetative state: medical facts, ethical and legal dilemmas.* Cambridge University Press.
11. Jennett, B., & Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *The Lancet*, 734-737.
12. Jennett, B., Snoek, J., Bond, M. R., & Brooks, N. (1981). Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *44*, 285-293.
13. Korner-Bitensky, N., Wood-Dauphinée, S., Siemiatycki, J., Shapiro, S., & Becker, R. (1994). Health-related information postdischarge: telephone versus face-to-face interviewing. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *75*, 1287-1296.
14. Kriel, R. L., Krach, L. E., & Sheehan, M. (1988). Pediatric closed head injury: outcome following prolonged unconsciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *69*, 678-681.
15. Lavrijsen, J. C. M. (2005). *Patients in a vegetative state Diagnosis, prevalence and long-term care in Dutch nursing homes.* Radboud Universiteit, Nijmegen.
16. Minderhoud, J. M., & Zomeren, A. H., van (1984). *Traumatische hersenletsels.* Bohn, Scheltema & Holkema B.V., Utrecht.
17. Moseley, A. M., & Yap, M. C. (2003). Interrater reliability of the TEMPA for the measurement of upper limb function in adults with traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *18*, 526-531.
18. Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State (1994a). Medical aspects of the persistent vegetative state (first of two parts). *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1499-1508.
19. Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State (1994b). Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1572-1579.
20. Rappaport, M., Hall, K. M., Hopkins, K., Belleza, T., & Cope, D. N. (1982). Disability Rating Scale for severe head trauma: coma to community. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *63*, 118-123.
21. Starmark, J., Stålhammer, D., Holmgren, E., & Rosander, B. (1988). A comparison of the Glasgow Coma Scale and the Reaction Level Scale (RLS85). *Journal of Neurosurgery*, *69*, 699-706.
22. Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet*, *2*, 81-84.
23. WHO. (2005). International Classification of Functioning, Disability and Health. Retrieved 22-3-2005 from: http://www3.who.int/icf/.
24. Whyte, J. (2003). Clinical trials in rehabilitation: what are the obstacles? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *82*, S16-21.
25. Wilson, C. F., Graham, L. E., & Watson, T. (2005). Vegetative and minimally conscious states: Serial assessment approaches in diagnosis and management. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 431-441.
26. Wilson, J. T. L., Pettigrew, L. E. L., & Teasdale, G. (1998). Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of Neurotrauma*, *15*, 573-585.

Controlegroeponderzoek

1. Inleiding

De vooruitgang in de medische zorg heeft er voor gezorgd dat mensen met zeer ernstig hersenletsel vaker in leven blijven en als gevolg daarvan is het aantal mensen, dat in vegetatieve of laagbewuste toestand verkeert, evenredig toegenomen[2]. Hoewel er een groeiende belangstelling is voor mensen met ernstig hersenletsel, zijn er nauwelijks behandel-mogelijkheden voor de groep patiënten die langdurig in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren. Eén van de interventies die wordt toegepast bij deze mensen met ernstig hersenletsel is (multi-)sensorische stimulatie om het niveau van arousal en bewustzijn te verhogen. Van deze behandelingen is (nog) geen betrouwbaar bewijs of ze al dan niet effect hebben voor deze patiënten[7]. Wel zijn er duidelijke aanwijzingen dat intensieve revalidatieprogramma's voor mensen met hersenletsel effectief en op lange termijn kostenefficiënt zijn[2,12].
Het is mede in verband met ethische restricties niet goed mogelijk om hard bewijs voor het effect van behandelingen voor mensen in een niet-bewuste toestand te leveren. De studies die gedaan zijn hebben vaak een kleine onderzoeksgroep, betreffen retrospectief onderzoek en/of hebben geen controlegroep[16]. Gebrek aan bewijs van effect is echter nog geen bewijs van gebrek aan effect[2] en er is dus veel behoefte aan onderzoek naar het effect van deze behandelingen.
Voor een vergelijkend effectonderzoek is het design van een gerandomiseerd prospectief onderzoek de eerste keus. Maar zoals in veel ander onderzoek op het gebied van 'behavioural medicine'[10] is het om methodologische en ethische redenen tot nu toe niet mogelijk geweest om op een adequate manier een dergelijk onderzoek uit te voeren en wellicht zal dat ten aanzien van een complex, multidisciplinair behandel-programma als het VIN-programma ook nooit mogelijk zijn.
In een recente analyse schetst Whyte welke obstakels een dergelijk onderzoek ondervindt en hoe deze overwonnen kunnen worden[15]. Eén van de mogelijkheden die hij noemt is het uitvoeren van multicenter onderzoek.

Bij de opzet van het totale onderzoeksproject is aanvankelijk uitgesloten dat een controlegroep-onderzoek mogelijk zou zijn. Na uitgebreide consultatie van een aantal deskundigen en verandering in de regelgeving ten aanzien van patiëntenregistratie is in de loop van dit onderzoeksproject geconcludeerd dat er één mogelijke optie bestond: het creëren van een vergelijkbare controlegroep op basis van retrospectief verkregen dossiergegevens, om vervolgens met behulp van een langetermijn outcome-meting na te gaan of er verschillen bestaan tussen de in het VIN-programma behandelde patiënten en de controlegroeppatiënten.
Daarvoor is in 2004 een dergelijk controlegroep-onderzoek opgezet getiteld: 'Outcome op lange termijn na ernstig traumatisch hersenletsel bij jonge mensen met langdurig bewustzijnsverlies: een onderzoek ter vergelijking van patiënten die in Revalidatiecentrum Leijpark zijn behandeld met patiënten die elders zijn behandeld'.

2. Onderzoek

De volgende vraagstelling was geformuleerd:
Wat is op langere termijn (tussen 24 en 54 maanden) na het ontstaan van traumatisch hersenletsel het verschil in outcome met betrekking tot het bewustzijns-niveau en het globaal niveau van functioneren tussen WEL in RCL behandelde patiënten enerzijds en vergelijkbare NIET in RCL behandelde patiënten anderzijds?

2.1 Opzet

In het VIN-programma werden zowel patiënten met een traumatisch als met een niet-traumatisch hersenletsel opgenomen (voor een nadere beschrijving van de patiëntenpopulatie wordt verwezen naar het hoofdstuk over het prospectief cohort outcome onderzoek). Gezien de zeer kleine aantallen per type niet-traumatisch hersenletsel en gezien de zeer uiteenlopende problematiek tussen traumatisch en niet-traumatisch letsel, was dit controlegroeponderzoek het beste uitvoerbaar indien het zich beperkte tot mensen met een traumatisch hersenletsel.
Het onderzoek werd uitgevoerd als een retrospectieve cohort studie in een "quasi-experimental archived proxy-pretest posttest design with nonequivalent groups"[8,11]. Dit houdt in dat er geen experimentele conditie wordt gecreëerd, maar statusonderzoek wordt gedaan om de begintoestand op een specifieke conditie op een bepaald tijdstip vast te stellen. In dit geval ging het om de bewustzijnstoestand op 30(±3) dagen na het trauma.
In een dergelijk design wordt van twee te onderscheiden groepen van ongelijke grootte op een later tijdstip de feitelijke toestand op de relevante conditie gemeten. In dit geval zou dat gebeuren door het afnemen van vragenlijsten met betrekking tot de mate van handicap en het niveau van maatschappelijke participatie.

Als eerste werd vastgesteld welke Nederlandse ziekenhuizen kinderen en jongeren met ernstig traumatisch letsel opnemen. Bij de (bij wet ingestelde) regionale Traumacentra werd nagegaan in welke ziekenhuizen in Nederland dit zijn. In die ziekenhuizen werd vervolgens de medewerking gezocht van een specialist, die betrokken is bij de behandeling van deze categorie patiënten.
Het onderzoek was in twee fases opgezet: eerst het identificeren en benaderen van mogelijk in aanmerking komende patiënten, daarna het uitvoeren van de langetermijn outcomebepaling.

In de eerste fase werden in drie stappen alle patiënten geïdentificeerd die zouden kunnen participeren. In de eerste stap werden in opdracht van de meewerkend specialist op basis van registratiegegevens van de ziekenhuizen alle patiënten geselecteerd, die voldeden aan de onderstaande inclusiecriteria.

- Leeftijd bij ontstaan van het letsel van < 25 jaar;
- Diagnose = traumatisch hersenletsel (ICD-9 codes: 800, 801, 850.4, 850.5, 851, 852, 853, 854, 907.0);
- Glasgow Coma Scale score (GCS)[13] bij binnenkomst spoedeisende hulp ≤ 8;
- Datum trauma tussen 1-12-2000 en 1-6-2003 en
- Verblijf in het ziekenhuis minimaal 30 dagen.

Bij de tweede stap werden van al deze patiënten de klinische statussen gescreend om als nog de bewustzijnstoestand op 30 (+/-3) dagen na letsel aan de hand van de indelingssystematiek op de PALOC-s te bepalen. Alle patiënten werden geïdentificeerd die 30 (+/-3) dagen na letsel nog in een vegetatieve toestand verkeerden, of in een zodanige laagbewuste toestand dat er nog geen sprake was van het adequaat en consistent uitvoeren van eenvoudige opdrachten. Dat komt overeen met een score van 6 of lager op de PALOC-s. Deze procedure moest ertoe leiden dat zowel patiënten met traumatisch letsel geïdentificeerd werden die in het VIN-programma opgenomen werden tussen januari 2001 en september 2003, als wel mensen die daar niet in zijn opgenomen.

De volgende stap kon pas worden gezet nadat de informatie uit alle ziekenhuizen verzameld was, omdat het gevonden aantal patiënten dat deel kon uitmaken van de controlegroep groot genoeg moest zijn. In deze derde stap zou worden nagegaan of de patiënten, die in de controlegroep konden worden opgenomen, en de patiënten die in het VIN-programma waren behandeld, nog in leven zijn. Op die manier zouden de familieleden van overleden patiënten op gepaste wijze aangeschreven kunnen worden met het verzoek toestemming te verlenen om de dossiergegevens te gebruiken in dit onderzoek. Vervolgens zouden alle familieleden aangeschreven worden met verzoek tot deelname aan dit onderzoek. Als het aantal familieleden, dat toestemming geeft, groot genoeg zou zijn, zou worden vastgesteld wie er daadwerkelijk deel kon gaan uitmaken van de controlegroep. Daarbij zou worden gestreefd naar het samenstellen van een controlegroep die zo min mogelijk verschilt met de behandelde groep in gemiddelde en spreiding op de volgende variabelen:

- Leeftijd bij ontstaan letsel;
- Duur opname ziekenhuis;
- Verstreken tijd sinds het ontstaan van het letsel en
- GCS score op de spoedeisende hulp.

Vervolgens zou in de tweede fase van het onderzoek de outcome van de patiënten vastgesteld worden aan de hand van de volgende twee vragenlijsten:

- De Disability Rating Scale (DRS)[9] en
- De Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)[14].

Beide schalen, die ook in het retrospectief cohort outcomeonderzoek en in het prospectief cohort outcomeonderzoek zijn gebruikt, worden wereldwijd veelvuldig toegepast bij het vaststellen van de outcome op langere termijn na (ernstig) hersenletsel en zijn een maat voor het algeheel niveau van functioneren in termen van (beperkingen in de) zelfredzaamheid en de sociale inpassing[4]. De schalen zouden telefonisch worden afgenomen bij een naast familielid. Gebleken is dat op deze manier telefonisch verzamelen van outcomegegevens een betrouwbare en valide wijze van dataverzameling is[3,5].

Er van uitgaande dat het verschil in outcome op de GOSE tussen de VIN-groep en de controlegroep één niveau moet zijn om van een behandeleffect te kunnen spreken diende, bij een in RCL behandelde groep van 30 personen, de controlegroep uit 90 personen te bestaan om een power van ± 75% te bereiken. Indien dit aantal niet gehaald zou worden, werd een minimum van 30 vastgesteld om nog zinvolle uitspraken te kunnen doen.

2.2 Resultaten

Er bleken in 24 ziekenhuizen in Nederland kinderen en jongeren met ernstig traumatisch hersenletsel te worden opgenomen. Er is in 23 van de 24 ziekenhuizen medewerking verkregen van een specialist (19 neurologen, 3 neurochirurgen en 1 revalidatiearts).
In 4 ziekenhuizen is in de eerste stap geen enkele patiënt gevonden, die aan alle inclusiecriteria voldeed. In de overige 19 ziekenhuizen heeft de tweede stap, het statussenonderzoek, plaatsgevonden.
Er zijn in de eerste stap in totaal 206 patiënten gevonden die wellicht zouden voldoen aan de inclusiecriteria. Tabel 1 bevat een overzicht per

ziekenhuis van het aantal patiënten dat uit deze selectie is gekomen.
Van 3 van de 206 patiënten was geen enkele dossierinformatie te vinden in de betreffende ziekenhuizen. Eén van deze patiënten is in het VIN-programma opgenomen geweest. Van de andere twee patiënten was geen informatie omtrent de bewustzijnstoestand op 30 (+/- 3) dagen na letsel te vinden, zodat van hen niet bekend is of ze eventueel deel uit zouden kunnen maken van de controlegroep. In verschillende ziekenhuizen bleek dat de GCS-score niet vastgelegd wordt in het registratiesysteem. Bij het statussen-onderzoek werd vervolgens dit criterium alsnog getoetst. Uiteindelijk bleven circa 150 patiënten over waarvan de statussen konden worden gescreend op het criterium van de bewustzijnstoestand op 30 (+/-3) dagen na letsel.

Er zijn via deze procedure 29 van de 30 mensen gevonden die in VIN-programma opgenomen zijn geweest. Eén patiënt werd niet gevonden. Bij navraag bleek dat deze niet op de juiste diagnosecode uitgeboekt stond bij de Medische Registratie in het betreffende ziekenhuis. Omdat verder alle patiënten gevonden werden, die uit de betreffende ziekenhuizen daadwerkelijk opgenomen zijn geweest in RCL, lijkt de gehanteerde screeningsmethode betrouwbaar te zijn.

Er zijn slechts 12 kinderen en jongeren gevonden die in aanmerking komen voor de controlegroep (zie tabel 1). Gezien het aantal dat noodzakelijk was om met enige zekerheid uitspraken te kunnen doen (minimaal 30: VIN-groep en controlegroep van gelijke grootte) was dit veel te weinig om de volgende stap in het onderzoeksprotocol te kunnen zetten. Dit zou tot onnodige belasting van familieleden van patiënten leiden, zonder dat er duidelijke resultaten te verwachten zijn.
Daarom moest in de eerste fase van het onderzoek na de tweede stap (het statussenonderzoek) dit controlegroeponderzoek worden afgebroken.

2.3 Discussie

Het geplande onderzoek kon niet volgens plan uitgevoerd worden, maar leverde interessante gegevens op met betrekking tot de incidentie van ernstig traumatisch hersenletsel bij jongeren in Nederland.
Het totaal aantal gevonden patiënten is veel lager dan verwacht op grond van incidentie- en prevalentiecijfers in de literatuur[1,6]. Het is mogelijk dat enkele patiënten niet uit de eerste selectie zijn gekomen die wel aan alle inclusiecriteria voldoen. Een reden daarvoor kan zijn dat iemand binnen één maand na letsel is overgeplaatst naar een ander ziekenhuis (bijvoorbeeld in eigen regio). Wanneer iemand dan vervolgens in het tweede ziekenhuis van opname geen 30 dagen meer opgenomen is geweest of het betreffende ziekenhuis niet bij dit onderzoek betrokken is, dan kwam deze persoon niet uit de eerste selectie. Een andere reden kan het zijn dat er patiënten, bijvoorbeeld vanwege een gebrek aan IC-bedden in één van de ziekenhuizen, opgenomen zijn geweest in een regionaal ziekenhuis dat niet voor dit onderzoek is benaderd. Tenslotte kan het ook zijn dat niet altijd alle juiste gegevens worden ingevoerd in de registratie-systemen. Gezien echter het feit dat op één na alle patiënten uit de VIN-groep via deze screeningsmethode werden geïdentificeerd, kan worden verondersteld dat het aantal mogelijk gemiste controlegroeppatiënten klein is.

3. Conclusie

In totaal zijn er 42 patiënten tussen 0 en 25 jaar geïdentificeerd, die in de periode van december 2000 tot en met juni 2003 ernstig hersenletsel hebben opgelopen, waardoor ze één maand na letsel nog niet bij bewustzijn waren gekomen. De bevindingen in dit onderzoek leiden tot de conclusie dat in Nederland per jaar slechts 15 tot 20 patiënten tussen 0 en 25 jaar een dusdanig ernstig traumatisch hersenletsel oplopen dat ze na één maand nog niet bij bewustzijn zijn gekomen.

Een tweede belangrijke conclusie is dat het niet mogelijk blijkt te zijn om in Nederland binnen een redelijke termijn van enkele jaren een controlegroep van vergelijkbare patiënten samen te stellen die groot genoeg is, om betrouwbare uitspraken te kunnen doen. Internationale samenwerking is op dit terrein noodzakelijk om alsnog een soortgelijk onderzoek uit te voeren om het effect van een dergelijk behandelprogramma als het VIN-programma vast te stellen. De best denkbare opzet daarvoor is een longitudinaal Europees Multicenter onderzoek.

Tabel 1. Overzicht gevonden patiënten per ziekenhuis

Ziekenhuis	Aantal uit de registratie-gegevens*	Aantal VIN-groep	Aantal Controle-groep
Academisch Ziekenhuis Maastricht	10	4	0
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	10	4	0
Amphia Ziekenhuis, Breda	1	1	0
Atrium Medisch Centrum, Heerlen	0	0	0
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	45**	0	0
Elkerliek Ziekenhuis, Helmond	2	0	0
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	21	4	2
Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn	1	1	0
HagaZiekenhuis, locatie Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag	1	1	0
HagaZiekenhuis, locatie Ziekenhuis Leyenburg, Den Haag	1	0	0
Isala Klinieken, Zwolle	12	0	0
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	6	1	0
Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag	2	0	1
Medisch Centrum Leeuwarden	0	0	0
Medische Spectrum Twente, Enschede	0	0	0
Slotervaart ziekenhuis, Amsterdam	0	0	0
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	17	5	0
Universitair Medisch Centrum Groningen	29	1	3
Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen	14	1	2
Universitair Medisch Centrum Utrecht, locatie Academisch Ziekenhuis Utrecht	8***	5	1
Universitair Medisch Centrum Utrecht, locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis	13***	1	2
Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam	12	1	1
Ziekenhuisgroep Twente, locatie Twenteborg Ziekenhuis, Almelo	1	0	0

* In sommige gevallen bleken de geïdentificeerde patiënten toch niet aan alle inclusiecriteria te voldoen, zodat er geen beoordeling van de bewustzijnstoestand op één maand na het letsel heeft plaatsgevonden.

** Via de registratie van dit ziekenhuis waren uitsluitend de leeftijd, de diagnose en de datum van het trauma te achterhalen; de GCS-score en de duur van de opname moesten uit de statussen worden gehaald.

*** Uit de selectie met behulp van de registratiesystemen van deze ziekenhuizen kwamen deels dezelfde patiënten, hetgeen heeft geleid tot een overlap in gegevens. Bij het opvragen van de statussen is deze overlap vastgesteld, waarna de toewijzing van patiënten aan een ziekenhuis is gebeurd aan de hand van de plaats waar de statussen zich bevonden. In de aantallen werkelijk gevonden patiënten (kolom 2 en 3) komt geen dubbeltelling meer voor.

4. Literatuur

1. Ashwal, S. (2005). Recovery of consciousness and life expectancy of children in a vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 190 -197.
2. Elliott, L., & Walker, L. (2005). Rehabilitation interventions for vegetative and minimally conscious patients. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 480-493.
3. Forsyth, R. J., Hawley, C., & Long, J. (2001). Validation of a telephone-based ascertainment of outcome following traumatic head injury in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *43 (suppl)*, 16.
4. Hannay, H. J., & Sherer, M. (1996). Assessment of outcome from head injury. In: R. K. Narayan, J. E. Wilberger & J. T. Povlishock (Eds.), *Neurotrauma* (pp. 723-747). New York: McGraw-Hill Companies.
5. Korner-Bitensky, N., Wood-Dauphinée, S., Siemiatycki, J., Shapiro, S., & Becker, R. (1994). Health-related information postdischarge: telephone versus face-to-face interviewing. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *75*, 1287-1296.
6. Kraus, J. F. (1995). Epidemiological features of brain injury in children: occurence, children at risk, causes and manner of injury, severity, and outcomes. In: S. H. Broman & M. E. Michel (Eds.), *Traumatic head injury in children* (pp. 22-39). New York: Oxford University Press.
7. Lombardi, F., Taricco, M., Tanti, A., de, Telaro, E., & Liberati, A. (2002). Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001427. DOI: 10.1002/14651858.CD001427*.
8. Portney, L. G., & Watkins, M. P. (2000). *Foundations of clinical research: applications to practice.* 2nd edn., Prentice-Hall, Inc., Upper Saddle River.
9. Rappaport, M., Hall, K. M., Hopkins, K., Belleza, T., & Cope, D. N. (1982). Disability Rating Scale for severe head trauma: coma to community. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *63*, 118-123.
10. Schwartz, C. E., Chesney, M. A., Irvine, M. J., & Keefe, F. J. (1997). The control group dilemma in clinical research: applications for psychosocial and behavioral medicine trials. *Psychosomatic Medicine*, *59*, 362-371.
11. Shadish, W. R., Cook, T. D., & Campbell, D. T. (2002). *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference.* Houghton, Boston.
12. Shiel, A., Burn, J. P. S., Henry, D., Clark, J., Wilson, B. A., Burnett, M. E., & McLellan, D. L. (2001). The effects of increased rehabilitation therapy after brain injury: results of a prospective controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, *15*, 501-514.
13. Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet*, *2*, 81-84.
14. The center for outcome measurement in brain injury. (2002). Extended Glasgow Outcome Scale. Retrieved 20-03-2002 from: http://www.tbims.org/combi/gose/index.html.
15. Whyte, J. (2003). Clinical trials in rehabilitation: what are the obstacles? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *82*, S16-21.
16. Zasler, N. D., Kreutzer, J. S., & Taylor, D. (1991). Coma stimulation and coma recovery. *NeuroRehabilitation*, *1*, 33-40.

Neurofysiologische indicatoren als hulpmiddel bij diagnose en prognose

There have been significant advances in the understanding of the electrophysiological correlates of VS, MCS and coma as described (Pickard[34]).

(Er is belangrijke vooruitgang geboekt in de kennis over de elektrofysiologische processen in relatie met de vegetatieve toestand, de laagbewuste toestand en coma)

1. Probleemstelling

In de huidige praktijk is de beoordeling van het bewustzijn van een niet-responsieve patiënt voornamelijk gebaseerd op klinische observatie[26]. In de acute fase na een ernstig hersenletsel wordt de diepte van de coma bepaald met behulp van de Glasgow Coma Scale (GCS)[18]. Aanvullend diagnostisch onderzoek is met name gericht op de diagnose van secundair letsel (haemorrhage, oedeem, zwelling, intracraniële druk, epileptische aanvallen, etcetera). Computerized Tomography scans (CT scans) kunnen bijvoorbeeld informatie geven over de ernst van het letsel, en daarmee aangeven hoe groot de kans op overlijden is[42].

Daarnaast worden neurofysiologische maten gebruikt om de klinische outcome te voorspellen[4,5,9,10,12,15,16,20,21,42]. Zo kan met behulp van de hartslagvariabiliteit worden bepaald of er sprake is van hersendood[4,5,12]. Guérit et al.[15] beschrijven een predictief model gebaseerd op indices van hersenstamfuncties (index of brain stem conduction, IBSC) en indices van globaal corticaal functioneren (index of global hemisphere function, IGCF) gemeten met Evoked Potentials (EPs). Fischer et al.[9,10] en Kane et al.[20,21] hebben aangetoond dat de Mismatch Negativity (MMN: een (preattentieve) Event Related Potential (ERP)), een goede voorspeller is voor herstel na coma. Ook (attentieve) cognitieve ERPs, zoals de P300, blijken een geschikt hulpmiddel te zijn bij het voorspellen van herstel uit coma[14,15,20].

Om het bewustzijnsniveau en herstel van functies in de post-acute fase te beoordelen wordt veelal gebruik gemaakt observatieschalen zoals de Western Neuro Sensory Stimulation Profile(WNSSP)[3], de Rancho Los Amigos Scale[17], en de Disability Rating Scale (DRS)[37]. In de post-acute fase is het echter tot nu toe ongebruikelijk om neurofysiologische maten te gebruiken, waardoor de indruk bestaat dat dit geen belangrijke informatie meer zou op kunnen leveren.

Onderzoeksresultaten laten zien dat neurofysologische parameters wel degelijk inzicht kunnen geven in de post-acute fase[19,22,25,41].

Het neurofysiologisch onderzoek binnen dit onderzoeksproject is gericht op de vraag of neurofysiologische gegevens belangrijke informatie kunnen opleveren in de post-acute fase, waarin patiënten die behandeld worden in het VIN-programma wel of niet herstellen van een vegetatieve toestand naar een bewuste toestand. Om deze vraag te onderzoeken is gebruik gemaakt van een aantal neurofysiologische parameters die een indicatie kunnen geven van de functie van het autonome zenuwstelsel (AZS) en van het centrale zenuwstelsel (CZS).

2. Onderzoek

Bij de aanvraag van dit project werd ten aanzien van het neurofysiologisch onderzoek de volgende vraagstelling geformuleerd:

Is er een relatie tussen het behandelprogramma intensieve neurorevalidatie (of onderdelen daarvan) en een verbetering van de bewustzijnstoestand en daarmee op langere termijn ook met een verbetering van het outcomeniveau en is dit te objectiveren middels één of meerdere (neuro)fysiologische parameters? Welke van deze parameters is de beste voorspeller van outcome? Zijn veranderingen in de (neuro)fysiologische parameters meetbaar alvorens veranderingen bij de patiënt te zien zijn op basis van klinische observaties?

Om deze vragen te beantwoorden zijn vijf onderdelen uitgevoerd:

- Onderzoek naar de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel na stimulatie volgens het protocol van de WNSSP;
- Onderzoek naar de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel na aanbieding van een gestandaardiseerd auditief protocol van neutrale, emotionele en aversieve geluiden;
- Onderzoek naar de basale reactiviteit van het centrale zenuwstelsel in termen van Evoked Potentials (EP's) in het EEG na aanbieding van een standaard protocol van auditieve, visuele en somatosensorische prikkels;
- Onderzoek naar het optreden van een (preattentieve) event related potential, de Mismatch Negativity

(MMN) na aanbieding van een simpele aandachtstaak middels het odd-ball paradigma;
- Onderzoek naar het optreden van een (attentieve) event related potential (P300) na aanbieding van een cognitief oddball paradigma.

Ter aanvulling van deze experimenten werd initiële letselinformatie, informatie over de voortgang tijdens VIN en over de functionele outcome verworven in de vorm van:
- Het opvragen en beoordelen van de initiële CT-scans en eindrapportage;
- Het afnemen van telefonische interviews minstens twee jaar na aanvang van het hersenletsel.

Het design van het neurofysiologisch onderzoek en de stimuluskarakteristieken worden weergegeven in tabel 1. Vanaf het moment dat een patiënt werd opgenomen in het VIN-programma, werd gestart met het neurofysiologisch onderzoek. In de ene week (A) werd de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel onderzocht (eerste twee onderzoeksonderdelen). In de tweede week (B) werden de EEG-maten onderzocht (de overige drie onderzoeksonderdelen).

Dit hoofdstuk begint met een weergave van de resultaten van het onderzoek naar de initiële CT-scans. Daarna zullen de resultaten volgen van de bovenbeschreven vijf onderzoeksonderdelen.

2.1 Initiële CT-scans en outcome

In dit deelonderzoek werd gekeken in hoeverre initiële CT- en MRI- scans een bijdrage kunnen leveren in de diagnose en prognose van vegetatieve patiënten. Bekend is dat CT-scans in de acute fase na hersenletsel belangrijke informatie kunnen verschaffen over het hersenletsel[40].

Enerzijds kan op basis van de scans worden besloten om te opereren, anderzijds kunnen bepaalde letselgegevens inzicht geven in het verloop van het herstel en in de kortetermijn outcome, waaronder de kans om in een vegetatieve toestand terecht te komen.[28,42]. Aangezien echter 52% van de traumatische patiënten die een maand na het letsel nog in een vegetatieve toestand verkeren, uiteindelijk naar laagbewust of bewust worden[30], is het de vraag of een meer nauwkeurige voorspelling mogelijk is.

Er werd verwacht dat ook ten aanzien van patiënten die in de post-acute fase nog vegetatief zijn, initiële CT-scans informatief kunnen zijn met betrekking tot het beloop, herstel van de bewustzijnstoestand en de lange termijn outcome.

Tabel 1. Schema van het onderzoeksdesign.

Week A	**Autonome zenuwstelsel:** hartslag en huidgeleiding	
WNSSP (tonische activiteit)	15:00-16:00 uur	3 minuten rust – WNSSP – 3 minuten rust
Auditieve stimuli (fasische activiteit)	16:00-17:00 uur	(voor details zie tabel 4)
Week B	**EEG-protocol** 9:00-12:00 uur	
MMN	10 min	1500 tonen van 70 dB (85% 1000 Hz en 15% 1500 Hz) 500 ms tussen stimuli
Oddball paradigma(met instructie)	10 min	375 tonen van 70 dB (80% 1000 Hz en 20% 2000Hz) 1000-2000 ms tussen stimuli (at random)
Oddball paradigma (zonder instructie)	10 min	375 tonen van 70 dB (80% 1000 Hz en 20% 2000Hz) 1000-2000 ms tussen stimuli (at random)
BAEPs	9 min	2000 klikjes van 70 dB en 10 µsec, 11 per seconde (beide oren, linker oor en rechter oor)
VEPs	3 min	300 flitslichten, 10 µsec, 1 per seconde
SSEPs	7 min	2000 elektrische pulsen (max mA), 10 µsec, 3 per seconde (nervus medianus eerst linker dan rechter pols)

2.1.1 Opzet

Gekozen is om uitsluitend de patiënten met een traumatisch letsel in dit deelonderzoek te includeren, aangezien er geen beoordelingssysteem bestaat voor nTBI-patiënten.
Van alle TBI patiënten die deelnamen aan het prospectief cohort outcomeonderzoek werden de initiële CT-scans opgevraagd. Van drieëntwintig patiënten werden scans ontvangen. Deze werden beoordeeld door een neurochirurg (Erasmus ziekenhuis, Rotterdam). De CT-scans werden geclassificeerd volgens de categorieën in tabel 2[28].

Tabel 2. CT-classificatie volgens Marshall et al.[28].

Score	Scan categorie	Kenmerken
1.	Diffuse injury	NVP: no visible intracranial pathology on CT scan.
2.	Diffuse injury	Cisterns present with shift 0,5 cc and/or lesion density present, but not high or mixed density lesion > 25 cc. May include bone fragments and foreign bodies.
3.	Diffuse injury with swelling	Cisterns compressed or absent, shift 0 - 5, no high or mixed density lesion > 25 cc
4.	Diffuse injury with shift	Shift > 5 mm; no high or mixed density lesion > 25 cc
5.	Mass lesions	High or mixed density lesion > 25 cc Bilateral balanced focal lesions: no/yes Scheduled for operation: no/yes

Daarnaast werden voor de outcome de volgende instrumenten gebruikt:

- de PALOC-s bij ontslag uit het VIN-programma (PALOC-$s_{eind\ VIN}$);
- de DRS-score omgezet naar categorieën (DRScat) tenminste 2-5 jaar na letsel;
- de GOSE tenminste 2-5 jaar na letsel;

(alle schalen zijn uitgebreid beschreven in het hoofdstuk 'Prospectief cohort outcomeonderzoek' in dit rapport).

2.1.2 Resultaten

Karakteristieken en classificatie CT-scans

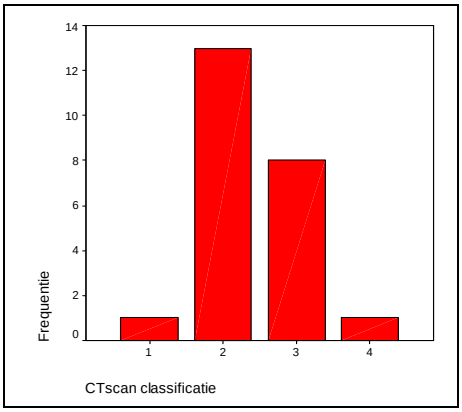
In figuur 1 is te zien dat slechts één patiënt een score van 1 en één patiënt een score van 4 kreeg toegewezen. Geen enkele patiënt verkreeg een score van 5. De meeste patiënten werden geclassificeerd met een score van 2 (N=13) of een score van 3 (N=8).

Prognostische waarde

Een regressieanalyse liet zien dat de initiële CT scans de PALOC-$s_{eind\ VIN}$ voorspelde (β = - 0,52, t = -2,73, p = 0,01). De initiële CT scans voorspelden daarnaast de langetermijn outcome gemeten met de DRScat (β = -0,56, t = -3,12, p = 0,01) en de GOSE (β = -0,54, t = -2,94, p = 0,01).

Figuur 2 laat de prognostische waarde zien van de CT-scan classificatie voor de score op de PALOC-$s_{eind\ VIN}$, de DRScat en de GOSE.

De patiënt met een CT-scan classificatie van 1 had bij ontslag uit het VIN-programma een PALOC-s score van 6 en was matig ernstig beperkt volgens de DRScat en zeer enstig gehandicapt volgens de GOSE. De patiënt met CT scan classificatie van 4 had bij ontslag uit het VIN-programma een PALOC-s score van 2 en is uiteindelijk overleden.



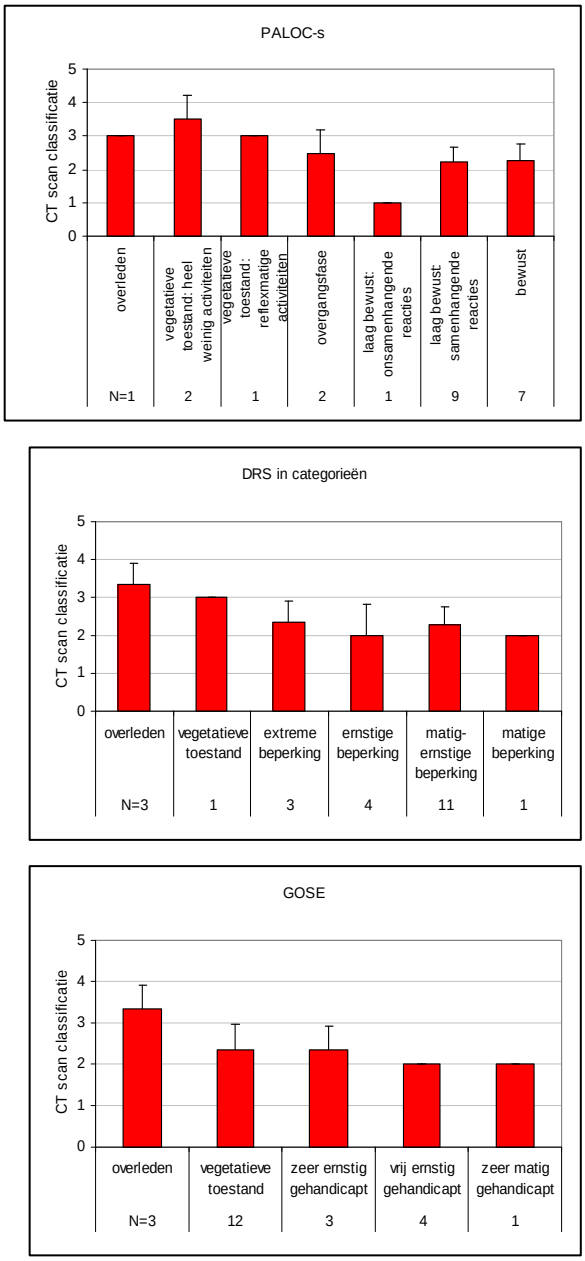
Figuur 1. Verdeling patiënten in groepen op basis van de initiële CT- scan gegevens.

2.1.3 Discussie

De resultaten van dit deelonderzoek laten zien dat de initiële CT-scans slechts van beperkte informatieve en prognostische waarde kunnen zijn in de post-acute fase bij patiënten met ernstig hersenletsel en een langdurig verstoord bewustzijn. Alhoewel de regressieanalyse een significant resultaat geeft, moeten een score van 2 of 3 van de CT-scan classificatie met zorgvuldigheid worden geïnterpreteerd in deze groep. Een score van 2 of 3 op de CT classificatie werd in 91% van de patiënten gezien waarbij de outcome uiteenlopend was van overleden tot bewust met matige beperkingen. Daarnaast werd slechts bij 1 patiënt een score van 1 en bij 1 patiënt een score van 4 gevonden. Op basis van dit aantal kunnen geen harde conclusies worden getrokken.

2.2 Tonische reactiviteit van het autonome zenuwstelsel

In dit deelonderzoek zijn de veranderingen in de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel (AZS) op zintuiglijke prikkels bij aanbieding van een stimulatieprotocol (de WNSSP) onderzocht. De activiteit van het AZS kan, bij afwezigheid van observeerbaar gedrag, inzicht geven in de mentale activiteit gerelateerd aan verwerking van stimulatie en van perceptie[33]. Daarom kan de activiteit van het AZS informatief zijn in patiënten in een onbewuste toestand na ernstig hersenletsel. Plum en Posner veronderstellen dat de aanwezigheid van 'arousal' een voorwaarde is voor herstel van bewustzijn, omdat bewust gedrag een voortdurende interactie is tussen subcorticale activeringsmechanismen (het noradrenerge en cholinerge reticulaire activatie systeem) met corticale structuren[35]. Omdat het AZS een belangrijke rol speelt bij arousal kan er worden verwacht dat herstel van bewustzijn gerelateerd is aan, of misschien zelfs afhankelijk is van de werking en integriteit van het AZS.



Figuur 2. De relatie tussen CT-scan classificatie en de PALOC-$s_{eind\ VIN}$, de DRScat en de GOSE 2-5 jaar na het hersenletsel.

Het AZS bestaat uit twee delen: het sympathische en het parasympathische deel, welke respectievelijk een activerende, energieverbruikende en een remmende, energiebesparende functie hebben. De analyse van hartslagvariabiliteit en huidgeleiding maken het mogelijk om de functie van deze twee delen van het AZS te onderzoeken[1,6,39]. De frequentie van de hartslag wordt beïnvloed door de het AZS, op zo'n manier dat geanticipeerd wordt op de te verwachten inspanningen. De variabiliteit in de hartslagfrequentie is maatgevend voor de aard van de activatie. In die variabiliteit zijn frequentiebanden te onderscheiden. De midden frequentieband (MF) is afhankelijk van het sympatisch deel van het AZS en de hoge frequentieband (HF) is afhankelijk van het parasympathisch deel van het AZS. Daarnaast kan de balans tussen deze twee delen van het AZS (sympathovagale balans) worden onderzocht met behulp van de ratio MF/HF[27,39].
De huidgeleiding wordt beïnvloed door het sympathisch deel van het AZS.
De verwachting was dat met het herstel naar bewustzijn patiënten meer arousal vertonen tijdens zintuiglijke stimulatie, hetgeen in de diverse maten tot uitdrukking zou komen.

2.2.1 Opzet

Zestien patiënten die waren opgenomen in het VIN-programma tussen januari 2001 en mei 2002 namen deel aan dit onderzoek, tenminste vier weken na het ontstaan van het hersenletsel (M = 2,3 maanden, SD = 1,6). 87,5 % van hen waren van het mannelijk geslacht. De leeftijd bij aanvang van het hersenletsel was gemiddeld 21,5 jaar (range 17-26, SD = 3,0). Eén van de letsels was veroorzaakt door een zwaar voorwerp tegen het hoofd. De rest van de letsels was veroorzaakt in een verkeersongeval. De patiënten namen gemiddeld 3,5 maanden deel aan het onderzoek (SD = 1,4, range 1,1 – 6,4 maanden).
Iedere twee weken werden hartslag en huidgeleiding gemeten tijdens de afname van WNSSP. Daarnaast werden de PALOC-s en de DRS afgenomen (alle schalen worden uitgebreider beschreven in het hoofdstuk 'Prospectief cohort outcomeonderzoek' in dit rapport). De scores van de WNSSP lopen uiteen van 0 tot 113, van de PALOC-s van 1 tot 8 en van de DRS van 0 tot 29.

Van de hartslagvariabiliteit werden met behulp van spectrale analyse twee frequentiebanden berekend: de genormaliseerde midden en hoge frequentieband (MFn.u. en HFn.u.)[39]. Van de huidgeleiding werd het tonische niveau (Skin Conductance Level, SCL) berekend over twee rustperiodes van 3 minuten voorafgaand en na afloop van het afnemen van de WNSSP, en tijdens het afnemen.

2.2.2 Resultaten

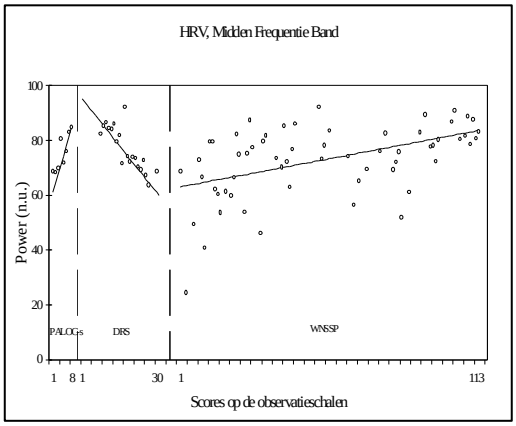
In totaal werden 103 metingen verricht. Het gemiddeld aantal metingen per patiënt was 6 (SD = 3, range 2-13).

Longitudinale veranderingen

Zowel in de hartslagvariabiliteit als in de huidgeleiding zijn in de tijd veranderingen zichtbaar.
De MFn.u. nam lineair toe over de tijd ($F(1,86) = 5,22$, $P < 0,05$), terwijl de HFn.u. lineair afnam over de tijd ($F(1,86) = 4,84$, $P < 0,05$). De MF/HF ratio liet ook een

lineaire toename zien over de 14 metingen (F (1,86)= 5,68, P < 0,05).
De SCL liet een kubische trend zien over de tijd (F (1,83) = 0,95, P = < 0,05). Na een toename gedurende de eerste 4 metingen, nam de SCL langzaam weer af tot aan de tiende meting. Daarna liet de SCL weer een lichte toename zien.

Veranderingen met herstel van het bewustzijnsniveau
Zowel hartslagvariabiliteit als huidgeleiding veranderden lineair met herstel naar bewustzijn. De MFn.u. nam lineair toe met een toename van de scores op de PALOC-s (F (1,86) = 24,51, P < 0,001) en de scores op de WNSSP (F (1,86) = 26,47, p < 0,001) en nam af met een toename van de scores op de DRS (F (1,86) = 21,99, p < 0,001). Samenvattend laten deze resultaten zien dat de MFn.u. toenam naarmate de scores op de observatieschalen verbeterden (figuur 3).

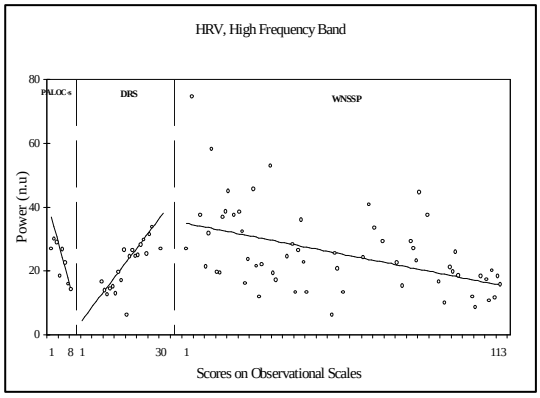


Figuur 3. Gemiddelde power in de midden frequentieband van de hartslagvariabiliteit voor de scores op de PALOC-s, DRS en WNSSP.

De HFn.u. liet een tegenovergesteld effect zien in vergelijking met de MFn.u. De HFn.u. nam lineair af met een hogere score op de PALOC-s (F (1,86) = 22,36, p < 0,001) en de WNSSP (F (1,86) = 24,00, p < 0,001).

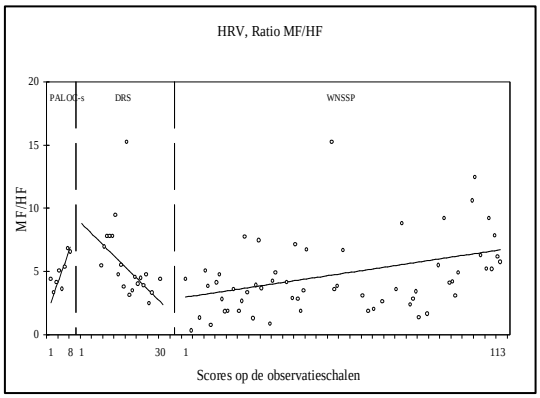
De HFn.u. nam lineair toe met hogere scores op de DRS (F (1,86) = 19,90, p < 0,001). Samenvattend laten deze resultaten zien dat de HFn.u. afnam naarmate de scores op de observatieschalen verbeterden (figuur 4).

De MF/HF ratio liet een zelfde patroon zien als de MFn.u. De MF/HF liet een positieve lineaire trend zien met hogere scores op de PALOC-s (F (1,86) = 13,41, p < 0,001) en de WNSSP (F (1,86) = 13,43, p < 0,001).



Figuur 4. Gemiddelde power in de hoge frequentieband van de hartslagvariabiliteit voor de scores op de PALOC-s, DRS en WNSSP.

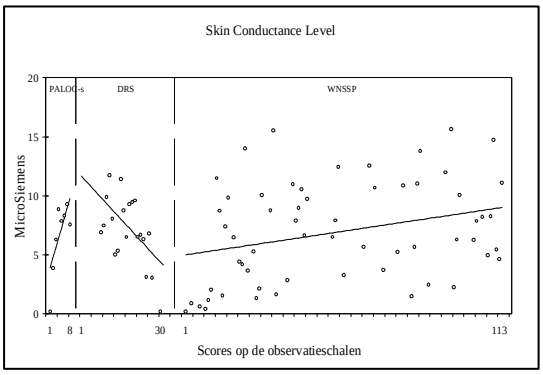
De MF/HF ratio nam af met hogere scores op de DRS (F (1,86) = 11,74, p < 0,001). Samenvattend laten deze resultaten zien dat de MF/HF ratio lineair toenam naarmate de scores op de observatieschalen verbeterden (figuur 5).



Figuur 5. Gemiddelde MF/HF ratio's voor de scores op de PALOC-s, DRS en WNSSP.

De SCL nam ook toe met betere scores op de observatieschalen. De SCL liet een positieve lineaire trend zien met hogere scores op de PALOC-s (F (1,84) = 12,66, p < 0,001), en op de WNSSP (F (1,84) = 7,99, p < 0,01). SCL nam lineair af met hogere scores op de DRS (F (1,84) = 8,51, p < 0,01) (figuur 6).

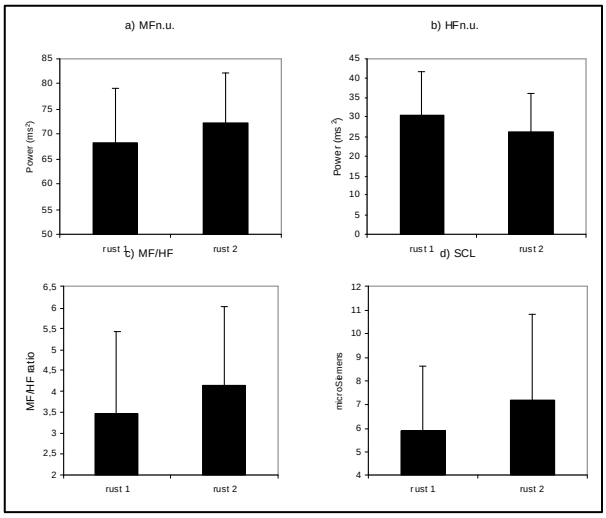
Alle indices die de sympathische activiteit van het AZS weergeven namen toe en de indices die de para-sympathische activiteit van het AZS weergeven namen af met herstel naar bewustzijn. Daarnaast nam de sympathovagale balans toe als gevolg van wederkerige sympathische activiteit: doordat de parasympathische activiteit afneemt, is het effect van de sympathische tak groter.



Figuur 6. Gemiddelde Skin Conductance Levels voor de scores op de PALOC-s, DRS en WNSSP.

Het directe effect van de zintuiglijke stimulering volgens de WNSSP.

Een tweede analyse liet zien dat er verschillen waren tussen de eerste en tweede rust periode, voorafgaand en na afloop van de afname van de WNSSP, in alle metingen. Vergeleken met de eerste rust periode, was tijdens de tweede rustperiode de MFn.u. toegenomen ($F(1,15) = 14,18$, $p = 0,002$) en de HFn.u. afgenomen ($F(1,15) = 14,68$, $p < 0,002$). Daarnaast waren de MF/HF ratio en de SCL toegenomen in de tweede rustperiode ($F(1,15) = 6,32$, $p = 0,02$; $F(1,14) = 7,08$, $p = 0,02$) (figuur 7).



Figuur 7. Gemiddelden en standaard deviaties van: a) de midden frequentie band van de hartslagvariabiliteit, b) de hoge frequentie band van de hartslagvariabiliteit, c) ratio MF/HF, d) Skin Conductance Level, tijdens de eerste rustmeting en tijdens de tweede rustmeting.

Deze resultaten laten zien dat er altijd sprake was van een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel en een verlaagde activiteit van het parasympathische zenuwstelsel na de periode van stimulatie volgens het protocol van de WNSSP. Dit verschil tussen de twee rust periodes veranderde significant met herstel naar bewustzijn in de MF/HF ratio ($F(1,85) = 4,93$, $p < 0,05$). In alle andere maten was de verandering over de metingen ($ps > 0,05$) of met herstel ($ps > 0,05$) niet significant.

2.2.3 Discussie

De resultaten van dit deelonderzoek laten zien dat de reactiviteit van het AZS gradueel verandert naarmate patiënten herstellen van een vegetatieve naar een bewuste toestand. De sympathische activiteit neemt toe en de parasympathische activiteit neemt af met herstel. De sympathovagale balans neemt toe met herstel vanwege een wederkerige sympathische activiteit. Een tweede bevinding was dat deze veranderingen in het AZS ook plaatsvonden tijdens alle onderzoekssessies waarbij werd gestimuleerd volgens het WNSSP protocol. De AZS activiteit na een sessie verschilde van de activiteit voor een sessie. Dit gegeven suggereert dat er tenminste enige vorm van informatieverwerking is, ook als (nog) geen doelgericht gedrag is te observeren. De verandering in activiteit van het AZS die ook bij vegetatieve patiënten al aanwezig is, is een aanwijzing dat stimulatie arousal oproept. Zoals eerder vermeld wordt verondersteld dat de aanwezigheid van ‘arousal’ een voorwaarde is voor herstel van bewustzijn. Als gevolg hiervan is stimulatie noodzakelijk om herstel mogelijk te maken.

2.3 Fasische activiteit van het autonome zenuwstelsel

In dit deelonderzoek is de huidgeleidingrespons (skin conductance response, SCR) als reactie op verschillende auditieve stimuli onderzocht. De SCR is een fasische activiteit die teweeg kan worden gebracht door omgevingsstimulatie. Afhankelijk van het type informatie kunnen verschillende delen van de hersenen een SCR teweeg brengen. Zo zijn vooral limbische en hypothalamische systemen betrokken bij een SCR uitgelokt door emotionele stimuli, en meer frontale systemen (premotorische gebieden) bij een SCR gerelateerd aan oriëntatie en cognitieve processen. Daarnaast kunnen een aantal elementaire vormen van leren worden onderzocht met behulp van de SCR, zoals bijvoorbeeld habituatie (verminderde respons intensiteit bij herhaalde aanbieding van stimuli)[6].

Met behulp van een SCR kan dus een breed inzicht worden verkregen in het (dis)functioneren van het centraal zenuwstelsel. In dit deelonderzoek werd nagegaan in welke mate de SCR verschilt bij aanbieding van auditieve stimuli met verschillende karakteristieken (neutraal, emotioneel geladen, met cognitieve betekenis

en aversief) en of deze reacties veranderen tijdens het herstel naar bewustzijn.
Verwacht werd dat de SCR groter zou worden met herstel van het bewustzijnsniveau. Daarnaast werd verwacht dat met het niveau naar bewustzijn meer onderscheid gemaakt zou worden tussen de verschillende stimuli.

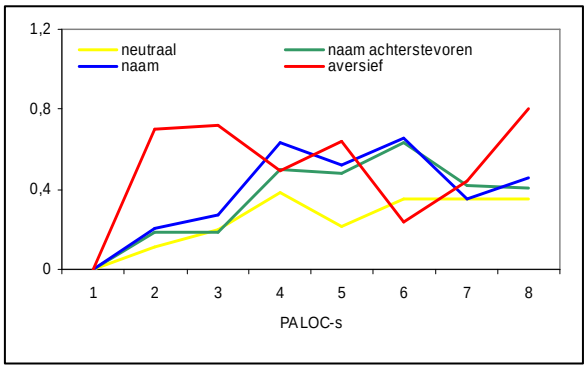
2.3.1 Opzet
Achttien patiënten die waren opgenomen in het VIN-programma tussen januari 2001 en mei 2002 namen deel aan dit onderzoek, tenminste vier weken na het ontstaan van het hersenletsel (M = 2,4 maanden, SD = 1,3). 61 % van hen waren van het mannelijk geslacht. De leeftijd bij aanvang van het hersenletsel was gemiddeld 19,9 jaar (range 8 - 26, SD = 4,5). Bij één patiënt was het letsel veroorzaakt door een zwaar voorwerp tegen het hoofd, bij één door een explosie en bij de overige patiënten door een verkeersongeval. De patiënten namen gemiddeld 3,9 maanden deel aan het onderzoek (range 1,1 – 6,5 maanden, SD = 1,4).
Iedere twee weken werd de huidgeleiding gemeten tijdens de presentatie van verschillende auditieve stimuli (zie tabel 4). Per stimulus werd het gemiddelde berekend over alle trials. Daarnaast werden de PALOC-s,. de WNSSP en de DRS afgenomen (alle schalen zijn uitgebreider beschreven in het hoofdstuk 'Prospectief cohort outcomeonderzoek' in dit rapport). De scores van de WNSSP lopen uiteen van 0 tot 113, van de PALOC-s van 1 tot 8 en van de DRS van 0 tot 29.

Tabel 4. Karakteristieken en tijdschema stimuli.

soort stimulus	aantal en duur van aanbieding
geen (=rustsituatie)	3 minuten
neutrale stimulus (piepje, 70 dB)	15 keer 3 sec, interval (at random) 20 ± 2 sec
geen (=rustsituatie)	3 minuten
normaal (emotionele en cognitieve stimulus) en achterstevoren uitgesproken eigen naam (emotionele stimulus) (ouder of partner, 70 dB)	30 keer (at random 15 x normaal en 15 x achterstevoren), interval (at random) 20 ± 2 sec
geen (=rustsituatie)	3 minuten
aversieve stimulus (witte ruis, 83 dB)	15 keer 5 sec, interval (at random) 20 ± 2 sec
geen (=rustsituatie)	3 minuten

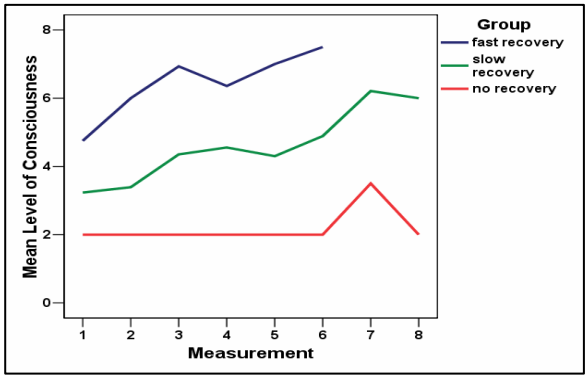
2.3.2 Resultaten
In totaal werden 83 metingen verricht. Het gemiddeld aantal metingen per patiënt was 4,6 (SD = 1,8, range2 - 8).

Longitudinale veranderingen
De huidgeleiding veranderde niet met herstel naar bewustzijn. Daarnaast werden geen significante verschillen gevonden tussen de geluiden met het herstel naar bewustzijn. Figuur 8 laat de SCR zien voor de vier verschillende stimuli over de scores van de PALOC-s. Opvallend is de SCR als reactie op de aversieve stimulus, met name bij de PALOC-s scores 2 en 3. Bij deze PALOC-s scores is de SCR als reactie op de andere stimuli kleiner. Voor de PALOC-s scores 4 tot en met 6 is er een groter SCR bij de naam en de naam achterstevoren in vergelijking met de neutrale piep.



Figuur 8. Skin Conductance Response op de verschillende stimuli met herstel naar bewustzijn volgens de PALOC-s.

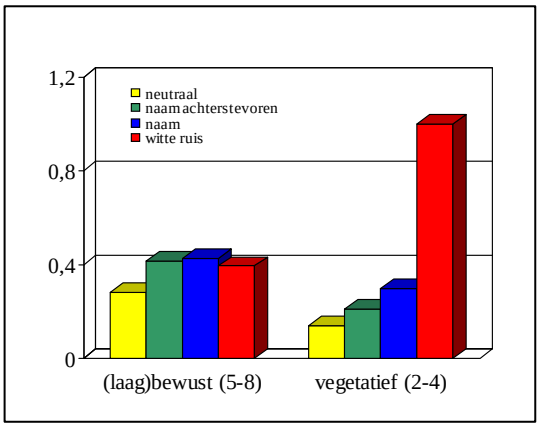
Prognostische waarde
Op basis van de PALOC-s scores bij ontslag uit het VIN-programma konden drie groepen worden geïdentificeerd (figuur 9):
1) patiënten die snel herstelden naar een bewuste toestand (N=6);
2) patiënten die langzaam herstelden naar een bewuste toestand (N=9);
3) patiënten die niet herstelden, vegetatief bleven (N=3).



Figuur 9. Drie groepen op basis van outcome.

Een nadere analyse liet een interactie zien tussen groep en type stimulus (conditie). De groep die vegetatief was bij ontslag uit het VIN-programma liet een grotere SCR zien bij de witte ruis tijdens alle metingen in vergelijking met de andere twee groepen (figuur 10). De patiënten die uiteindelijk herstelden lieten alleen aan het begin van een sessie een grotere reactie zien op de witte ruis, maar naar mate de stimulus werd herhaald, verdween de grote SCR.

De SCR op de andere stimuli is groter voor de groepen die uiteindelijk herstellen naar een (laag)bewuste toestand. Dit verschil is echter niet significant.



Figuur 10. Interactie tussen groep op basis van outcome en de conditie van de auditieve stimulus.

2.3.3 Discussie

De resultaten van dit deelonderzoek laten zien dat er verschillen bestaan in de SCR van vegetatieve patiënten. De patiënten die nog vegetatief waren bij ontslag uit het VIN-programma reageerden meer intens op de aversieve stimuli in vergelijking met de patiënten die herstelden naar een (laag)bewuste toestand. Dit verschil werd al gevonden gedurende de eerste meting, waarin op basis van observatie nog geen verschil werd geconstateerd. Bij visuele inspectie van de individuele responsen bleek dat bij de patiënten met een grote respons op de witte ruis er geen habituatie optrad gedurende de vijftien stimuli. Dit in tegenstelling tot de patiënten die uiteindelijk wel herstelden naar een (laag)bewuste toestand. Dit suggereert dat habituatie of herstellen van een akoestische schrikrespons van nut kan zijn bij het identificeren van patiënten met een slechte outcome.

Een verstoorde habituatie is waarschijnlijk het gevolg van een disfuncie in de filtermechanismen van het centraal zenuwstelsel, die normaliter de respons op irrelevante informatie remmen. Deze inhibitie in reactiviteit is afhankelijk van hersenstructuren in het limbisch systeem en frontale gebieden[23]. Onomkeerbare schade aan deze structuren zou een verklaring kunnen zijn voor de gevonden resultaat, echter replicatie van de het onderzoek in een grotere patiëntengroep is noodzakelijk.

2.4 Auditieve, somatosensorische en visuele Evoked Potentials

Wanneer een zintuig geprikkeld wordt, reageert het zenuwstelsel hierop. Evoked Potentials (EPs) zijn fragmenten in het EEG die tijdsgebonden zijn aan een specifieke omgevingsprikkel. EPs kunnen worden verkregen via elk van de zintuigen. De vroege componenten van EPs representeren de primaire reactiviteit van het zenuwstelsel. De latere componenten representeren de prikkelverwerking in de hogere corticale structuren.

De meest gebruikte EPs zijn Brainstem EPs (BAEPs), Somatosensorische EPs (SSEPs) en Visual EPs (VEPs). Met behulp van BAEPs kan de werking van de hersenstam worden gemeten. Daartoe wordt een bepaalde geluidsprikkel aan het oor toegediend, waarna de elektrische impuls gevolgd wordt op zijn weg via de gehoorzenuw naar het gehoorcentrum in de hersenschors. Omdat de elektrische impuls zich daarbij door de hersenstam verplaatst, kunnen hiermee beschadigingen in de hersenstam worden vastgesteld.

Met behulp van SSEPs kan het sensibele deel van het zenuwstelsel (de gevoelszenuwen) worden onderzocht. Hierbij wordt aan de hand of de voet een kleine elektrische schok toegediend, waarna wordt gemeten hoe en wanneer deze toegediende schok in de hersenen aankomt.

Met behulp van VEPs kan de werking van de geleidingsbanen van het oog naar de hersenschors worden gemeten. Daartoe wordt met lichtflitsen in het oog geschenen, waarna de elektrische reactie in het gezichtscentrum in de hersenschors aan de achterkant van de hersenen wordt gemeten.

EPs worden vaak gebruikt om kennis te verwerven over de neurologische toestand in comateuze patiënten[8,16]. Een aantal studies heeft aangetoond dat EPs een goede voorspellende waarde hebben wat betreft outcome wanneer ze worden gemeten in de acute fase na ernstig hersenletsel. Wanneer BAEPs en SSEPs niet aanwezig zijn, blijkt de prognose ongunstig [2,10,29]. Andere studies laten zien dat een verandering in de klinische toestand (verbetering of verslechtering) een groot effect heeft op de aan- of afwezigheid en de vorm van BAEPs, SSEPs en VEPs[13,15,36].

Dit heeft er toe geleid dat er classificatiemethoden zijn ontworpen op basis waarvan een comateuze patiënt kan worden ingedeeld op ernst en er voorspellingen kunnen worden gedaan over het herstelverloop[15,16].

In dit deelonderzoek werd onderzocht of EPs nuttig kunnen zijn in de post-acute fase. Verwacht werd dat EPs veranderen met herstel naar bewustzijn en dan meer gelijk zouden worden aan de EPs in een gezonde normgroep. Daarnaast werd verwacht dat EPs van prognostische waarde kunnen zijn in vegetatieve patiënten volgens de prognostische classificatie methode van Guerit et al.[15,16]. Hierbij wordt een score toegekend voor de functie van de hersenstam (indices of brainstem conduction, IBSC) en voor de corticale functie (indices of global cortical function, IGCF) met behulp van BAEPs, SSEPs, corticale SEPs (CSEPs) en VEPs (zie tabel .. voor details).

2.4.1 Opzet

Twaalf patiënten die waren opgenomen in het VIN-programma tussen november 2002 en januari 2004 namen deel aan dit onderzoeksdeel, tenminste zeven weken na het ontstaan van het hersenletsel (M = 14 weken; SD = 6). 75% van hen waren van het mannelijk geslacht. De leeftijd bij aanvang van het hersenletsel was gemiddeld 16,6 jaar (range 6 - 25, SD = 5,3). 83% van de letsels was traumatisch De patiënten namen gemiddeld 2,6 maanden deel aan het onderzoek (range 1,5 – 5,2 maanden, SD = 1,03).

Iedere twee weken werden de EPs gemeten als onderdeel van een EEG protocol. Zie tabel 1 voor het protocol en de stimulus eigenschappen.

Daarnaast werd de PALOC-s iedere twee weken door de revalidatiearts van het behandelteam gescoord. Tevens werd de PALOC-s bepaald bij ontslag van de behandeling en werd de lange termijn outcome vastgesteld met behulp van de DRS en de Glasgow Coma Outcome Scale Extended (GOSE) [43] .
De DRS en GOSE werden telefonisch afgenomen door een onafhankelijke interviewer/revalidatiearts tenminste 2 jaar en ten hoogste 5 jaar na het hersenletsel (M = 2,6, SD = 0,28). De schalen zijn uitgebreid beschreven in het hoofdstuk over het prospectieve cohort outcome-onderzoek.

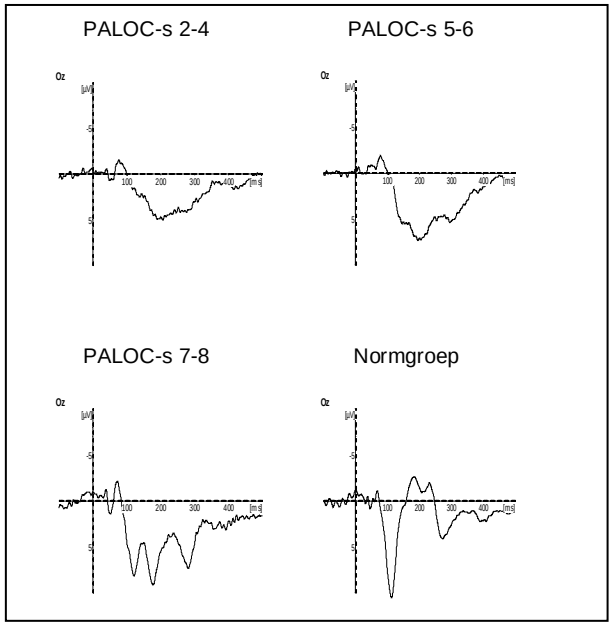
De herhaald gemeten EPs werden gerelateerd aan de scores op de PALOC-s. In een tweede analyse werd gekeken of de classificatie van de EPs gemeten tijdens VIN de outcome bij ontslag (PALOC-s eind VIN) en op lange termijn (DRS en GOSE) kon voorspellen.

De IBSC van iedere meting per patiënt werd bepaald volgens de richtlijnen van Guérit[16], waarbij drie mogelijke niveauscores worden toegekend: A, B of C, waarbij A het hoogste niveau vertegenwoordigd. De IGCF werd eveneens volgens richtlijnen van Guérit bepaald op 5 niveaus, waarbij 0 een normaal patroon weergeeft en 5 een vlak patroon, waarbij hersendood wordt geconstateerd. Op basis van deze beide indices werd een globale score vastgesteld als maat voor schade aan de hersenen:

1. corticale schade zonder schade aan de hersenstam
2. primaire schade aan de middenhersenen en/of disfunctie van de pons
3. transtentoriale herniatie
4. hersendood

2.4.2 Resultaten

Zie tabel 5 voor het aantal metingen per patiënt per EP. Zowel de BAEPs als de SSEPs veranderden niet met herstel. BAEPs waren aanwezig tijdens iedere meting en de vorm verschilde niet van de normgroep. SSEPs waren niet bij alle patiënten aanwezig, maar wanneer ze aanwezig waren veranderden ze niet met herstel en verschilden ze niet van de normgroep. In tabel 5 wordt het percentage van aanwezige SSEPs over alle metingen weergegeven per patiënt. De VEPs veranderden met herstel naar bewustzijn, en benaderden steeds meer de normgroep (Figuur 11).



Figuur 11. VEP Grand Averages voor alle metingen van patiënten in drie groepen op verschillend bewustzijnsniveau: PALOC-s 2-4, PALOC-s 5-6 en PALOC-s 7-8) en in de normgroep. De figuur laat zien dat met herstel naar bewustzijn de VEPs steeds meer gelijk worden aan de norm VEP.

Prognostische waarde

Tabel 5 geeft onder andere het aantal aanwezige EPs weer over de uitgevoerde metingen per patiënt.

Daarnaast worden de IBSC, de IGCF classificaties en de globale score weergegeven die werden gevonden over de metingen.

De patiënten die uiteindelijk hersteld zijn naar PALOC-s van 7 of 8 lieten een normale IBSC lieten zien tijdens alle metingen. Daarnaast lieten zij meestal een IGCF groter dan 1 zien. Slechts één van de herstelde patiënten liet een IGCF van 2 zien. De patiënten die niet herstelden lieten soms een IGCF zien van 2 of hoger, en een IBSC van het niveau A.

De globale scores laten zien dat 5 patiënten uitsluitend corticale schade lijken te hebben. Deze 5 patiënten hadden een PALOC-s score van 7 of 8 bij ontslag van VIN. Drie van hen scoorden een DRScat > 6 twee jaar na het letsel. Vijf patiënten hadden een globale score van 2: primaire schade aan de middenhersenen. Van deze patiënten herstelde er 1 naar PALOC-s 8, de anderen hadden een PALOC-s score van 4 of 5 bij ontslag van VIN. Slechts 2 patiënten hadden een globale score van 3. Beide patiënten waren vegetatief (PALOC-s 3 of 4) bij ontslag van VIN.

De meeste patiënten die bij ontslag een PALOC-s score ≤ 5 hadden, werden volgens de globale score van de classificatie van Guérit ingedeeld in niveau 1[15].

2.4.3 Discussie

De resultaten van dit deelonderzoek laten zien dat met name de latere componenten van de CSEPs en VEPs, en daarmee de IGCF, inzicht kunnen geven in de herstelmogelijkheden van patiënten in een vegetatieve of laagbewuste toestand. De desbetreffende patiënten blijken weinig of geen schade aan de hersenstam te hebben.

De meeste patiënten lieten nooit een IGCF score zien hoger dan 2. De patiënten die in ieder geval een IGCF score hadden van 0 op één van de metingen waren (laag)bewust bij ontslag van VIN. Het is dus noodzakelijk om op meerdere momenten te meten om harde conclusies te trekken. Verder laten de patiënten een verwacht patroon zien: hoe lager de globale score, hoe beter de gemiddelde outcome.

Ten slotte is ook het herstelbeloop met gebruikmaking van VEPs in kaart te brengen en kan daarmee de klinische observatie bevestigen.

Tabel 5. Patiëntgegevens, aantal aanwezige Evoked Potentials, letselcategorieën en outcomescores.

Ptn	M/V	Leeftijd	T/A	GCS	BAEPs	SSEPs	CSEPs	VEPs	IBSC	IGCF	Globale score	PALOC-s	DRScat	GOSE
31	M	17,6	T	3	5/5	3/3	3/3	3/4	A	2-3	3	4	3	3
32	M	6,0	N	3		2/2	2/2	2/2	0	0-1	1	8		
33	M	20,8	T	4	6/6	2/6	1/6	5/5	A	1-2	2	4	4	3
34	M	15,4	T	4	6/6	3/5	3/5	6/6	A	1-2	2	5	4	3
37	M	25,2	T	2t	4/4	5/5	5/5	4/4	0	0-1	1	8	6	3
38	M	8,4	N	2t	5/5	5/5	5/5	4/4	0	0-1	1	7	7	3
39	V	18,8	T	3	7/7	4/13	4/13	8/8	0	0-1	1	8	4	3
40	M	17,5	T	4	1/1	1/2	1/2	2/2	0	0-1	1	8	7	6
41	M	21,8	T	5	7/7	6/10	4/10	6/6	0	1-2	2	4	3	3
42	V	15,7	T	4	4/4	6/8	5/8	3/3	0	1-2	2	8	5	3
43	M	17,2	T	3	10/10	8/17	6/17	8/9	A	1-2	2	5	1	1
44	V	15,2	N	3	4/4	6/9	6/9	2/4	A	2-4	3	3		

Ptn = patiënt; V = vrouw; M = man; [1] = leeftijd bij letsel; T = traumatisch hersenletsel; N = niet-traumatisch hersenletsel;
GCS = initiële Glasgow Coma Scale; BAEPs, SSEPs, CSEPs, and VEPs: aanwezige EPs / totaal aantal metingen;
IBSF = index of brain-stem conduction; IGCF = index of global cortical functioning;
PALOC-s = PALOC-$s_{eind\ VIN}$; DRS = Disability Rating Scale; GOSE = Glasgow Outcome Scale extended

2.5 Mismatch Negativity

De Mismatch Negativity (MMN) is een afleiding van het EEG die representatief is voor een automatische respons van de hersenen op een verandering in omgevingsprikkels[32]. Wanneer een reeks (auditieve) stimuli wordt aangeboden, reageren de hersenen op afwijkende stimuli in die reeks. Deze informatie wordt verwerkt zonder dat bewuste aandacht noodzakelijk is[31]. MMN is veel onderzocht in de acute fase na ernstig hersenletsel en blijkt een goede voorspeller te zijn: alle patiënten in coma met een aanwezige MMN, worden uiteindelijk bewust[10,11,21].

In dit deelonderzoek is nagegaan hoe de MMN zich ontwikkeld tijdens het herstel van een vegetatieve naar een bewuste toestand.

Verwacht werd dat MMN verandert met herstel naar bewustzijn en dan meer gelijk zou worden aan de MMN in een gezonde normgroep: kortere latentietijden en grotere amplitudes. Daarnaast werd verwacht dat veranderingen in de MMN optreden voorafgaand aan veranderingen in het gedrag. Daarmee zou de MMN van prognostische waarde kunnen zijn bij patiënten in een vegetatieve toestand.

2.5.1 Opzet

Tien patiënten die waren opgenomen in het VIN-programma tussen november 2002 en januari 2004 namen deel aan dit onderzoek, tenminste zes weken na het ontstaan van het hersenletsel (M = 11,6 weken; SD = 3,6). 70% van hen waren van het mannelijk geslacht. De leeftijd bij aanvang van het hersenletsel was gemiddeld 17,3 jaar (range 8-25, SD = 4,4). 80% van de letsels was traumatisch. De patiënten namen gemiddeld 3,5 maand deel aan het onderzoek (range 1,5 – 5,2 maanden, SD = 1,03).

Iedere twee weken werd de MMN gemeten als onderdeel van een EEG protocol aan de hand van een odd-ball paradigma. Zie tabel 1 voor het protocol en de stimulus eigenschappen.

De MMN werd ook gemeten bij een normgroep bestaande uit 16 personen die gematched waren op leeftijd (p=0,6) en geslacht (56% mannelijk).

Daarnaast werd de PALOC-s iedere twee weken door de revalidatiearts van het behandelteam gescoord. Tevens werd de PALOC-s bepaald bij ontslag van de behandeling en werd de langetermijn outcome vastgesteld met behulp van de DRS en de Glasgow Coma Outcome Scale Extended (GOSE)[43].

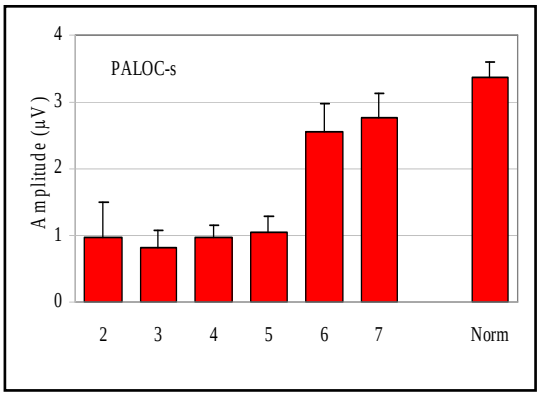
De DRS en GOSE werden 2 tot 5 jaar na het letsel (M = 2,6, SD = 0,28) telefonisch afgenomen door een onafhankelijke interviewer/revalidatiearts. De schalen zijn uitgebreid beschreven in het hoofdstuk over het prospectieve cohort outcomeonderzoek.

De MMN-scores werden gerelateerd aan de scores op de PALOC-s. In een tweede analyse werd nagegaan of de MMN tijdens de eerste meting de score op de PALOC-s bij ontslag uit het VIN-programma (PALOC-s $_{\text{eind VIN}}$) en de langetermijn outcomescores op de DRS en GOSE kon voorspellen.

2.5.2 Resultaten

In totaal werden 47 metingen verricht. Het gemiddeld aantal metingen was 4,7 (SD = 2,5; range 2-9).

Uit een lineaire mixed model analyse tussen de MMN en de PALOC-s blijkt dat er een toename is in MMN amplitudes naarmate het bewustzijnsniveau hoger is ($F(5,26) = 6,6$, $p < 0,0001$). Deze relatie was discontinu: er is een flinke verhoging van de MMN amplitude te zien vanaf PALOC-s niveau 6 (Figuur 12).



Figuur 12. Gemiddelden en standaarddeviaties van de MMN Amplitude op de verschillende niveaus van de PALOC-s en in de normgroep.

De MMN piek latentietijden werden korter met een verhoging van het bewustzijnsniveau, maar deze effecten waren niet significant ($F(5,36) = 1,07$, $p = 0,4$).

Vergelijking met de normgroep

De groepseffecten konden niet statistisch worden geanalyseerd voor PALOC-s niveaus 1, 2 and 8, omdat er geen patiënten gescoord zijn op niveau 1 of 8 en slechts één patiënt twee keer is gescoord op niveau 2. De analyses zijn uitgevoerd voor de PALOC-s niveaus 3 tot 7.

De MMN amplitude behorend bij ieder PALOC-s niveau werd vergeleken met de MMN amplitude van de normgroep. De MMN amplitudes behorend bij de PALOC-s niveaus 3 tot 5 waren significant kleiner dan de amplitudes van de normgroep (de z-waardes bedragen: $z(3) = -3,14$, $p < 0,0001$; $z(4) = -3,68$, $p < 0,0001$; $z(5) = -2,84$, $p < 0,01$). De MMN-amplitudes behorend bij de PALOC-s niveaus 6 en 7 verschilden

niet significant van de normgroep (de z-waardes bedragen: z(6) = -1,41, p = 0,21; z(7) = -1,45, p = 0,17).
De MMN piek latentietijden behorend bij de PALOC_s niveaus 3 en 5 verschilden significant van de normgroep (de z-waardes bedragen: z(3) = 1,90, p = 0,06; z(5) = -2,17; p = 0,03). Er werden geen verschillen gevonden tussen de normgroep en de PALOC-s niveaus 4, 6 en 7 (de z-waardes bedragen: z(4) = 1,60, p = 0,54; z(6) = -0,70, p = 0,55; z(7) = 1,23, p = 0,25).

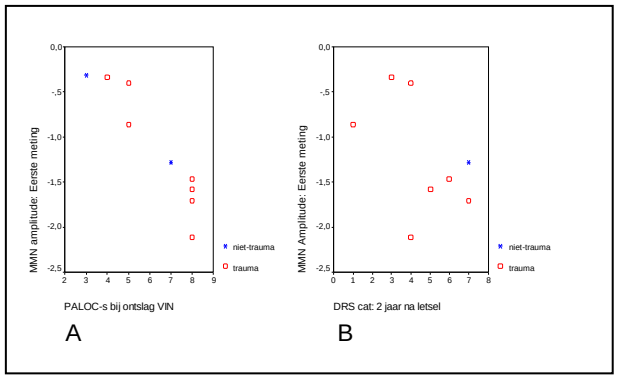
Prognostische waarde van MMN
Bij het bepalen van de prognostische waarde van de MMN werd gebruik gemaakt van de gegevens van 9 patiënten: één patiënt kon niet worden onderzocht bij de opname in het VIN-programma.
De MMN amplitude tijdens de eerste meting na opname in het het VIN-programma was van sterke voorspellende waarde voor de score op de PALOC-s bij ontslag uit het VIN-programma (β = -0,94, t = -7,13, p < 0,0001)(zie tabel 5).

Tabel 5. PALOC-s score en MMN amplitude gedurende de eerste meting en de PALOC-s score bij ontslag VIN.

Patiënt	PALOC-s eerste meting	MMN amplitude eerste meting	PALOC-s bij ontslag VIN
2	5	-0,40	5
3	4	-1,46	8
4	3	-1,29	7
5	4	-2,11	8
6	4	-1,70	8
7	4	-0,34	4
8	3	-1,59	8
9	3	-0,86	5
10	3	-0,32	3

De patiënten met een score op PALOC-$s_{eind\ VIN}$ <6 lieten een lagere MMN amplitude zien tijdens de eerste meting in vergelijking met de patiënten die waren hersteld naar PALOC-$s_{eind\ VIN}$ = 7 of 8 (Figuur 16). Een ROC analyse voor de MMN amplitude tijdens de eerste meting liet zien dat er sprake was van 100% sensitiviteit en specificiteit bij het voorspellen van PALOC-$s_{eind\ VIN}$ wanneer een cut-off waarde werd gebruikt van PALOC-$s_{eind\ VIN}$ ≤ 7. Het gebied onder de curve was 1.0 (SE = 0,00, p = 0,01).
De PALOC-s score gedurende de eerste meting was in deze specifieke steekproef van de hele patiëntengroep niet van voorspellende waarde voor het PALOC-s niveau bij ontslag(β = 0,06, t = -0,16, p = 0,88).

In een ROC analyse voorspelde een MMN amplitude van -1μV of groter bij de eerste meting, de score op de DRScat (gebied onder de curve = 0.98, SE = 0.05, p = 0.02), maar niet de score op de GOSE.
De MMN piek latentietijden hadden een lagere voorspellende waarde voor PALOC-$s_{eind\ VIN}$ vergeleken met de MMN amplitude (β = -0,68, t = -2,44, p < 0,05). Patiënten met een hogere PALOC-$s_{eind\ VIN}$ hadden tijdens de eerste meting kortere latentietijden. Een ROC analyse voor MMN piek latentietijd liet een lage sensitiviteit en specificiteit zien voor de voorspelling van PALOC-$s_{eind\ VIN}$. De MMN piek latentietijden tijdens de eerste meting voorspelden niet de lange termijn outcome gemeten met de DRS en GOSE (ps > 0,1).



Figuur 13. Voorspellende waarde van de MMN amplitude gedurende de eerste meting voor
A. PALOC-s bij ontslag VIN,
B. Disability Rating Scale 2-5 jaar na ontstaan van het hersenletsel.

2.5.3 Discussie

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de MMN verandert naarmate het bewustzijnsniveau hoger is. Amplitudes worden groter en latentietijden korter. Een groot verschil bestaat er met name tussen PALOC-s niveau 5 en niveau 6. Vanaf dat moment was de MMN respons gelijk aan die van een gezonde normgroep. Deze grote verandering doet zich voor op het bewustzijnsniveau waarin (inconsistent) opdrachten worden uitgevoerd. De MMN lijkt daarmee een indicator te zijn voor cognitieve functies in hogere hersen-structuren.
Daarnaast is MMN goed bruikbaar als voorspeller voor bewustzijnsniveau in de post-acute fase. Een hogere amplitude bij aanvang van VIN voorspelt een beter herstel van bewustzijn, terwijl op dit moment op basis van observatie nog geen duidelijk onderscheid te maken is. MMN is minder goed bruikbaar om functioneel herstel te voorspellen, met name wanneer de GOSE wordt gebruikt om outcome te definiëren.

Aangezien de resultaten over een kleine groep zijn verkregen, is het noodzakelijk de gevonden significante resultaten met voorzichtigheid te beschouwen. Herhaling van het onderzoek met een grotere groep patiënten in de post-acute fase is noodzakelijk.

2.6 Event related potentials (P3 en N2)

De P3 is een event-related potential, afgeleid uit het EEG, die wordt verkregen aan de hand van een auditief oddball paradigma. De P3 wordt in verband gebracht met cognitieve informatieverwerking en vaak is er een actieve respons nodig, bijvoorbeeld het tellen van de infrequente stimulus. De P3 is van prognostische waarde in de acute fase na ernstig hersenletsel[14,15,20,38]. Wanneer een P3 aanwezig is bij mensen in coma, is er vaak sprake van een goede prognose. Er kunnen echter geen conclusies worden getrokken wanneer de P3 afwezig is. Aangezien er geen zekerheid is bij een niet-responsieve patiënt of een instructie wordt opgevolgd, wordt in comateuze patiënten vaak een passieve vorm van het oddball paradigma toegepast.
De aanwezigheid van een P3 in niet-responsieve patiënten wekt twijfels op over de cognitieve betekenis van deze respons[15,24]. In gezonde personen verdwijnt de P3 wanneer zij niet langer in staat zijn een respons te laten zien op de infrequente stimulus, bijvoorbeeld wanneer zij in slaap beginnen te vallen[7].
De huidige studie is gericht op het voorkomen van de P3 op basis van het auditieve oddball paradigma in de post-acute fase. Er werd verwacht dat de P3 zou veranderen naarmate het bewustzijnsniveau hoger is en steeds meer gelijk zou zijn aan de respons in de normgroep. Daarnaast werd verwacht dat er verschillen bestaan in deze respons tussen de patiënten die wel en de patiënten die niet herstellen uit de vegetatieve toestand. Om deze verwachtingen te onderzoeken werd zowel een passief (zonder instructie) als een actief (met instructie) oddball paradigma toegepast.

2.6.1 Opzet

Tien patiënten die waren opgenomen in het VIN-programma tussen november 2002 en januari 2004 namen deel aan dit onderzoek, tenminste zes weken na het ontstaan van het hersenletsel (M = 11,6 weken; SD = 3,6). 70% van hen waren van het mannelijk geslacht. De leeftijd bij aanvang van het hersenletsel was gemiddeld 17,3 jaar (range 8-25, SD = 4,4). 80% van de letsels was traumatisch. De patiënten namen gemiddeld 3,5 maand deel aan het onderzoek (range 1,5 – 5,2 maanden, SD = 1,03).
Iedere twee weken werden de oddball paradigma's toegepast als onderdeel van een EEG protocol. Zie tabel 1 voor het protocol en de stimulus eigenschappen.
De oddball paradigma's werden ook toegepast bij een normgroep bestaande uit 16 personen die gematched waren op leeftijd (p = 0,6) en geslacht (56% mannelijk).
Daarnaast werd de PALOC-s iedere twee weken door de revalidatiearts van het behandelteam gescoord. Tevens werd de PALOC-s bepaald bij ontslag van de behandeling (PALOC-$s_{eind\ VIN}$) en werd de langetermijn outcome 2 tot 5 jaar na het ontstaan van het letsel vastgesteld met behulp van de DRS en de Glasgow Coma Outcome Scale Extended (GOSE). (voor verdere details zie 2.5.1).

2.6.2 Resultaten

In totaal werden er 47 metingen verricht bij de patiënten waarbij de passieve odd-ball taak werd afgenomen, en 45 metingen waarbij de actieve odd-ball taak werd afgenomen. In de normgroep werden 30 metingen verricht.
Bij het verwerken van de resultaten werd nagegaan of er, naast de P3 nog andere componenten in het EEG van belang konden zijn. Uit deze analyse kwam naar voren dat ook de zgn. N2 van belang is, zodat ook de resultaten van de N2 gepresenteerd worden.

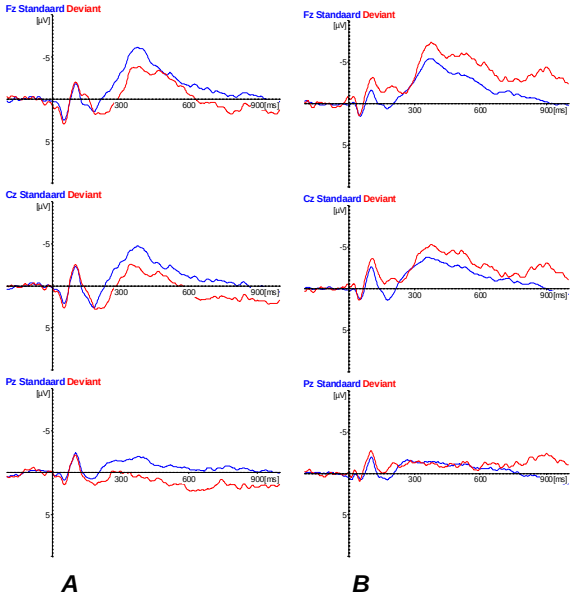
In tabel 6 worden de percentages weergegeven van de beide componenten N2 en P3 van het EEG in de verschillende groepen.

Tabel 6. Percentages van de aanwezigheid van een N2 en een P3 component in de normgroep, de patiënten (Pat. herst) die hersteld zijn naar bewustzijn (PALOC-s = 8) en de patiënten (Pat.NH) die niet hersteld zijn (PALOC-s < 5).

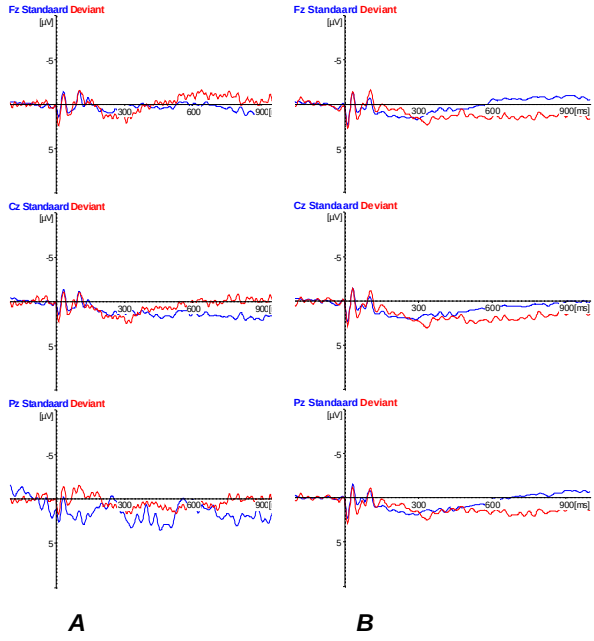
	Passieve oddball taak			Actieve oddball taak		
	Norm groep	Pat. herst	Pat. NH	Norm groep	Pat. herst	Pat. NH
Aantal metingen	16	22	25	14	17	28
N2	63%	96%	16%	93%	94%	14%
P3	63%	48%	36%#	93%	17%	43%

Longitudinale metingen

Er is een groot verschil te zien in de EEG patronen tussen patiënten die herstellen tot bewustzijn en patiënten die niet hersteld zijn tot bewustzijn. De figuren 14 en 15 laten de EEG-patronen zien, zoals afgeleid van drie corticale gebieden, tijdens de passieve zowel als de actieve taak.



Figuur 14. Patiëntengroep hersteld naar bewustzijn (PALOC-s = 8): Grand Averages over alle metingen voor A) de passieve oddball taak en B) de actieve oddball taak.



Figuur 15. Patiëntengroep niet hersteld naar bewustzijn (PALOC-s < 5): Grand Averages over alle metingen voor A) de passieve oddball taak en B) de actieve oddball taak.

Vergelijking tussen de patiëntengroep en de normgroep
Uit een visuele analyse van de patronen blijkt dat de normgroep een normaal patroon liet zien: een pariëtale positieve activiteit rond 300 ms als respons op de deviante stimuli: de P3. De patiënten lieten af en toe een P3 zien, dit was echter niet significant gerelateerd aan hun bewustzijnsniveau of aan het wel of niet herstellen naar een bewuste toestand. Alle patiënten die uiteindelijk herstelden naar een bewuste toestand lieten w/él herhaaldelijk een frontaal gelokaliseerde negatieve activiteit zien na ongeveer 350 ms als respons op zowel de standaard als de deviante stimuli. Gezien de vorm van de curve is dit te beschouwen als een N2.
Zoals in tabel 6 te zien is werd de component N2 vaak gevonden in de patiënten die uiteindelijk zijn hersteld naar een bewuste toestand (94–96%). Deze component werden slechts in 14–16 % van de metingen aangetroffen van de patiënten die uiteindelijk niet herstelden naar een bewuste toestand.
De P3 werd in de helft van de gevallen aangetroffen bij patiënten die wel herstelden naar de bewuste toestand en slechts bij 17% van de patiënten die niet herstelden naar een bewuste toestand. Wanneer de P3 aanwezig was, was de vorm hiervan in de patiënten die uiteindelijk herstelden meer gelijk aan de normgroep in vergelijking met de patiënten die uiteindelijk niet herstelden naar een bewuste toestand.

Prognostische waarde van de N2 en de P3
De aanwezigheid van een N2 component gedurende de eerste meting voorspelde PALOC-$s_{eind\ VIN}$. De patiënten die een N2 lieten zien tijdens de eerste meting herstelden naar een PALOC-s > 6 bij ontslag uit het VIN-programma. Een ROC analyse liet een sensitiviteit en een specificiteit van 100% zien (gebied onder de curve = 1,0, SD = 0,00, p = 0,009).
De aanwezigheid van een P3 gedurende de eerste meting had geen voorspellende waarde voor PALOC-$s_{eind\ VIN}$. (gebied onder de curve = 0,22, SD = 0,16, p = 0,14). Twee van de vijf wel-herstelde en drie van de vijf niet-herstelde patiënten lieten een P3 zien tijdens de eerste meting.
De aanwezigheid van een N2 component gedurende de eerste meting voorspelde outcome voor langere termijn, maar alleen voor de DRS (gebied onder de curve = 0,48, SD = 0,21, p = 0,90; GOSE: p = 0,33). De P3 had geen voorspellende waarde voor lange termijn outcome (DRS: p = 0,9; GOSE: p = 1,0).

2.6.3 Discussie
De P3 component van de auditieve oddball respons is niet van voorspellende waarde in de post-acute fase. Daarnaast is er geen verschil tussen de bewustzijnsniveaus wat betreft de aan- of afwezigheid van de P3. Over het algemeen lieten de patiënten een respons zien die afweek van de normgroep.
Een opmerkelijke bevinding van dit onderzoek was dat de patiënten die uiteindelijk herstelden naar een bewuste toestand tijdens alle metingen een grote

negatieve activiteit lieten zien na ongeveer 350 ms na de stimuli: een N2. Deze respons werd bijna nooit gevonden in de patiënten die niet herstelden. Deze N2 was van grote voorspellende waarde: de aanwezigheid ervan voorspelde herstel naar bewustzijn bij ontslag uit het VIN-programma en functionele outcome twee jaar na aanvang van het hersenletsel. Een N2 werd eerder gevonden in een studie waarbij gezonde proefpersonen in slaap dreigde te vallen tijdens een actieve oddball taak[7]. De participanten gaven achteraf aan dat zij niet meer in staat waren om een respons te geven op de deviante stimulus. Deze component wordt ook wel de 'slaap N2' genoemd. Een verklaring voor de bevinding in dit deelonderzoek zou kunnen zijn dat de hersenen van de patiënten die herstellen van een vegetatieve toestand zich in zo'n 'sluimertoestand' bevinden. Over de betekenis voor mogelijke cognitieve verwerking van informatie kan alleen maar gespeculeerd worden.

3. Conclusie

In dit deelonderzoek is onderzocht of neurofysiologische gegevens belangrijke informatie kunnen opleveren in de post-acute fase in vegetatieve en laagbewuste patiënten. Er werd gezocht naar antwoorden op de volgende vragen:

1. Kan met behulp van neurofysiologische parameters een relatie worden aangetoond tussen het VIN-programma (of onderdelen daarvan) en een verbetering van de bewustzijnstoestand en het outcomeniveau?
2. Zijn neurofysiologische parameters van voorspellende waarde voor outcome? Welke is de beste voorspeller?
3. Zijn neurofysiologische veranderingen al meetbaar alvorens dit is te zien op basis van klinische observatie?

Deze vragen zullen hier worden beantwoord op basis van de in dit hoofdstuk beschreven resultaten.

Het onderzoek laat zien dat het toedienen van prikkels aan patiënten die (nog) niet bewust zijn leidt tot veranderingen in de activiteit van het brein, ook zonder dat dit in het gedrag direct zichtbaar is. De resultaten van het deelonderzoek naar de tonische reactiviteit van het autonome zenuwstelsel (AZS) liet zien dat er veranderingen in het AZS plaatsvonden tijdens alle onderzoekssessies waarbij zintuiglijk werd gestimuleerd volgens het WNSSP protocol. De AZS activiteit na een sessie verschilde van de activiteit voor een sessie, in die mate dat alle patiënten een hogere arousal lieten zien na de afname van de WNSSP. Dit gegeven betekent dat er tenminste enige vorm van informatieverwerking is, ook als (nog) geen doelgericht gedrag is te observeren.

De resultaten van de deelonderzoeken waarin Evoked en Event Related Potentials werden bestudeerd laten zien dat er bij toename van het bewustzijnsniveau sprake is van een toename van de verwerking van omgevingsprikkels. Deze parameters kunnen daarom een hulpmiddel zijn bij de diagnose in de desbetreffende patiëntengroep. Evoked Potentials kunnen informatie geven over de ernst van het letsel, maar ook over in hoeverre de zintuiglijke prikkels worden verwerkt. Event Related Potentials kunnen iets zeggen over de cognitieve verwerking van prikkels. Deze parameters moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd: om conclusies te kunnen trekken is het noodzakelijk om onderzoeken met behulp van neurofysiologische maten, samen met de klinische observatie volgens de PALOC-s, regelmatig te herhalen.

Op basis van dit neurofysiologisch onderzoek kan niet worden gezegd of de toepassing van het VIN-programma (of onderdelen daarvan) uiteindelijk een verbetering in het outcomeniveau tot gevolg heeft.

Neurofysiologische parameters kunnen een bijdrage leveren in de prognose van herstel. De patiënten waarbij herstel op kan treden onderscheiden zich van de patiënten die niet meer herstellen in hun neurofysiologische reactiviteit. Dit onderscheid werd met name gevonden in de Mismatch Negativity (MMN): een hogere amplitude bij de start van het VIN-programma voorspelde een beter herstel van bewustzijn. Hiermee lijkt de MMN goed bruikbaar als voorspeller voor bewustzijnsniveau in de post-acute fase. Er dient wel rekening te worden gehouden met de kleine groep patiënten (9) die deelnam aan dit deelonderzoek. De MMN is minder goed bruikbaar om functioneel herstel te voorspellen, met name wanneer de GOSE wordt gebruikt om de langetermijn outcome vast te stellen.
Een tweede neurofysiologische voorspeller bleek de N2-component van het EEG te zijn. Deze component kan van aanvullende prognostische waarde zijn bij de diagnose van de vegetatieve toestand, aangezien de N2 zelden duidelijk aanwezig was bij de patiënten die niet herstelden en wel altijd aanwezig was in de patiënten die wel herstelden naar een bewuste toestand.
Tenslotte bleek ook dat de reactiviteit van het AZS aanvullende informatie kan geven over de prognose van vegetatieve patiënten. Het onderzoek naar tonische veranderingen binnen het autonome zenuwstelsel laat zien dat met herstel naar bewustzijn toename plaatsvindt in arousal. De reactiviteit van het AZS op omgevingsprikkels tijdens de WNSSP verandert bij de patiënten die herstellen, maar niet bij de patiënten die niet herstellen naar een bewuste toestand. Deze veranderingen in het AZS zijn lineair gerelateerd aan de scores op de PALOC-s en kunnen daarom een

aanvullende objectieve bijdrage leveren in de diagnose van de bewustzijnstoestand. De fasische activiteit van het AZS is ook verschillend tussen patiënten die wel of niet herstellen naar een bewuste toestand. De patiënten die nog vegetatief waren bij ontslag uit het VIN-programma reageerden meer intens op de aversieve stimuli in vergelijking met de patiënten die herstelden naar een (laag)bewuste toestand. Dit resultaat suggereert dat het uitblijven van habituatie (gewenning) aan een heftige akoestische prikkel van nut kan zijn bij het identificeren van patiënten met een slechte outcome.
In prognostisch opzicht lijkt dus met name de MMN bruikbaar. Vervolgonderzoek hiernaar met meer patiënten is echter noodzakelijk.

Het onderzoek naar de aanwezigheid van de MMN laat zien dat de patiënten met een hogere score op de PALOC-s beter in staat zijn een verandering te constateren in auditieve prikkels. Hier werd een discontinue patroon gevonden: bij PALOC-s 6 werd een grote toename van de MMN amplitude gevonden. Dit suggereert dat hier een grote stap in herstel binnen het zenuwstelsel plaatsvindt.
Een andere belangrijke conclusie naar aanleiding van het onderzoek naar de MMN is dat het belangrijk is om de kleine stappen van het herstel van bewustzijnsniveau in kaart te brengen. PALOC-s score 5 en 6 vallen allebei onder een laag bewuste toestand. Toch zijn het twee van elkaar te onderscheiden ‘toestanden’ zowel volgens de beschrijving van de PALOC-s als volgens een neurofysiologische maat als MMN.

Concluderend kan worden opgemerkt dat neurofysiologische indicatoren kunnen bijdragen aan zowel de diagnose als de prognose in vegetatieve en laagbewuste patiënten.

4. Literatuur

1. Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Barger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, *213*, 220-222.
2. Amantini, A., Grippo, A., Fossi, S., Cesaretti, C., Piccioli, A., Peris, A., Ragazzoni, A., & Pinto, F. (2005). Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs. *Clinical Neurophysiology*, *116*, 229-35.
3. Ansell, B. J., Keenan, J. E., & de la Rocha, O. (1989). *Western Neuro Sensory Stimulation Profile; a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients.* (Handbook). Tustin, California: Western Neuro Care Centre.
4. Baillard, C., Vivien, B., Mansier, P., Mangin, L., Jasson, S., Riou, B., & Swynghedauw, B. (2002). Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Critical Care Medicine*, *30*, 306-310.
5. Biswas, A. K., & Summerauer, J. F. (2004). Heart rate variability and brain death. *Journal of Neurosurgery and Anesthesiology*, *16*, 62.
6. Boucsein, W. (1992). *Electrodermal activity.* Plenium Press, New York.
7. Campbell, K. B., & Colrain, I. M. (2002). Event-related potential measures of the inhibition of information processing: II. The sleep onset period. *International Journal of Psychophysiology*, *46*, 197-214.
8. Facco, E., & Munari, M. (2000). The role of evoked potentials in severe head injury. *Intensive Care Medicine*, *26*, 998-1005.
9. Fischer, C., & Luauté, J. (2005). Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 372 -380.
10. Fischer, C., Luaute, J., Adeleine, P., & Morlet, D. (2004). Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*, *63*, 669-673.
11. Fischer, C., Morlet, D., Bouchet, P., Luaute, J., Jourdan, C., & Salord, F. (1999). Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clinical Neurophysiology*, *110*, 1601-1610.
12. Goldstein, B., Toweill, D., Lai, S., Sonnenthal, K., & Kimberly, B. (1998). Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *American Journal of Physiology*, *275*, R1287-R1292.
13. Greenberg, R. P., Becker, D. P., Miller, J. D., & Mayer, D. J. (1977). Evaluation of brain function in severe human head trauma with multimodality evoked potentials. Part 2: Localization of brain dysfunction and correlation with posttraumatic neurological conditions. *Journal of Neurosurgery*, *47*, 163-177.
14. Guérit, J. M. (2000). The usefulness of EEG, exogenous evoked potentials, and cognitive evoked potentials in the acute stage of post-anoxic and post-traumatic coma. *Acta Neurologica Belgica*, *100*, 229-236.
15. Guérit, J. M. (2005). Neurophysiological patterns of vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 357 -371.
16. Guérit, J. M., Tourtchaninoff, M., de, Soveges, L., & Mahieu, P. (1993). The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiologie Clinique*, *23*, 209-226.

17. Hagen, C., Malkmus, D., & Durham, P. (1972). *Levels of cognitive functioning.* Downey (CA): Rancho Los Amigos Hospital.
18. Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *The Lancet*, 480-483.
19. Jones, S. J., Vaz Pato, M., Sprague, L., Stokes, M., Munday, R., & Haque, N. (2000). Auditory evoked potentials to spectro-temporal modulation of complex tones in normal subjects and patients with severe brain injury. *Brain*, *123*, 1007-1016.
20. Kane, N. M., Butler, S. R., & Simpson, T. (2000). Coma outcome prediction using event-related potentials: P3 and mismatch negativity. *Audiology & Neuro-Otology*, *5*, 186-191.
21. Kane, N. M., Curry, S. H., Rowlands, C. A., Manara, A. R., Lewis, T., Moss, T., Cummins, B. H., & Butler, S. R. (1996). Event-related potentials - neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Medicine*, *22*, 39-46.
22. King, M. L., Lichtman, S. W., Seliger, G., Ehert, F. A., & Steinberg, J. S. (1997). Heart-rate variability in chronic traumatic brain injury. *Brain Injury*, *11*, 445-453.
23. Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, *59*, 107-28.
24. Kotchoubey, B. (2005). Apallic syndrome is not apallic: is vegetative state vegetative? *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 333 -356.
25. Kotchoubey, B. (2005). Event-related potentials, cognition, and behavior: a biological approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *xx*, 1-24.
26. Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A., Bostanov, V., & Birbaumer, N. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state. *Clinical Neurophysiology*, *116*, 2441-2453.
27. Malliani, A., Pagani, M., Montano, N., & Mela, G. S. (1998). Sympathovagal balance: a reappraisal. *Circulation*, *98*, 2640-2643.
28. Marshall, L. F., Marshall, S., Klauber, M. R., Clark, M., Eisenberg, H. M., Jane, J. A., Leuerssen, T. G., Marmarou, A., & Foulkes, M. A. (1991). A new classification of head injury based on computerized tomography. *Journal of Neurosurgery*, *75*, S14-S20.
29. Mazzini, L., Pisano, F., Zaccala, M., Miscio, G., Gareri, F., & Galante, M. (1999). Somatosensory and motor evoked potentials at different stages of recovery from severe traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *80*, 33-39.
30. Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State (1994b). Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1572-1579.
31. Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *International Journal of Psychophysiology*, *48*, 179-88.
32. Näätänen, R., Gaillard, A. W. K., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, *42*, 313-29.
33. Öhman, A., Hamm, A., & Hugdahl, K. (2000). Cognition and the autonomic nervous system. Orienting, anticipation, and conditioning. In: J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 533-575). Cambridge: Cambridge University Press.
34. Pickard, J. D. (2005). Part II: Functional imaging, electrophysiology and mechanical intervention. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 272 -275.
35. Plum, F., & Posner, J. B. (1980). *The diagnosis of stupor and coma.* 3 edn., F.A. Davis Company, Philadelphia.
36. Rappaport, M., Hall, K., Hopkins, H. K., & Belleza, T. (1981). Evoked potentials and head injury. 1. Rating of evoked potential abnormality. *Clinical Electroencephalography*, *12*, 154-166.
37. Rappaport, M., Hall, K. M., Hopkins, K., Belleza, T., & Cope, D. N. (1982). Disability Rating Scale for severe head trauma: coma to community. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *63*, 118-123.
38. Reuter, B. M., & Linke, D. B. (1989). P300 and coma. In: K. Maurer (Eds.), *Topographic brain mapping of EEG and evoked potentials* (pp. 192-196). Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag.
39. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, *93*, 1043-65.
40. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons, & The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000). Computed tomography scan features. *Journal of Neurotrauma*, *17*, 597-627.
41. Turkstra, L. S. (1995). Electrodermal response and outcome from severe brain injury. *Brain Injury*, *9*, 61-80.
42. Wardlaw, J. M., Easton, V. J., & Statham, P. (2002). Which CT features help predict outcome after head injury? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *72*, 188-192.
43. Wilson, J. T. L., Pettigrew, L. E. L., & Teasdale, G. (1998). Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of Neurotrauma*, *15*, 573-585.

Gevolgen voor familieleden en effecten van begeleiding

1. Probleemstelling

"*Er bestaan geen mensen met hersenletsel, wel gezinnen met hersenletsel!*" Dat was één van de uitspraken op het in 1989 door de Nationale Ziekenhuisraad en het Nationaal Ziekenhuisinstituut georganiseerde symposium 'Leven met hersenletsel? Ja,.... maar hoe dan'[39].
Als iemand matig of ernstig niet-aangeboren hersenletsel oploopt heeft dat immense gevolgen voor het hele gezinssysteem[42,71]. In de eerste plaats voor de partner en/of ouders, maar in even grote mate voor de broers en zussen. En ook andere familieleden zoals grootouders, en vrienden en kennissen ondervinden gevolgen die stevig kunnen ingrijpen in hun leven. De 'bekende' wereld staat op zijn kop, alles draait plotseling om begrippen als leven en dood, en de onzekerheid hoe het zal aflopen veroorzaakt veelal heftige emoties. Die gevolgen zijn uiteraard direct na het ontstaan van het letsel merkbaar, maar ook op de lange termijn verandert het leven van veel van de betrokkenen ingrijpend[25,33].
Behalve als 'mede-patiënt' heeft de familie ook nog andere rollen. Ze wordt vaak op langere termijn het primair ondersteunend systeem voor iemand met ernstig hersenletsel[22]. En niet alleen als 'zorgverleners' spelen familieleden een rol, óók in het behandelproces hebben zij grote invloed op het doen en laten van patiënten. Jacobs benadrukt het belang van het betrekken van familieleden in het revalidatieproces van kinderen[25]. De wijze waarop de familie met zo'n situatie omgaat is van grote invloed op de herstelmogelijkheden van het kind. Ylvisaker is zelfs van mening dat behandeling alleen kans van slagen heeft als de naaste omgeving intensief betrokken is en meewerkt aan de uitvoering van een behandelprogramma[72].

1.1 Situatiebeschrijving

De situatie waarin de familie terechtkomt wordt gekenmerkt door een aantal specifieke karakteristieken:

- De problematiek doet zich plotseling voor, waardoor men niet is voorbereid op de problemen.
- Familieleden vervullen van het begin af aan meerdere rollen:
  - zij zijn zélf hulpvrager vanwege het doormaken van een psychisch trauma;
  - zij zijn ouder of broer of zus in een (tijdelijk) ontwricht gezin;
  - van hen wordt 'verwacht' dat zij al in een vroeg stadium zelf hun kind verzorgen, activeren, begeleiden en zelfs behandelen, waardoor zij ook hulpverlener zijn[15].
- De emotionele beleving kent extremen: een grote mate van onzekerheid en angst, blijdschap dat iemand overleeft, rouw om het doorgemaakte trauma en de direct zichtbare gevolgen (bewusteloosheid patiënt, andere grote letsels)[21].
- In het vervolgtraject is niets zeker, behalve het feit dat de situatie gedurende een langere tijd steeds zal veranderen, waardoor het beroep dat op de familie wordt gedaan ook steeds verandert. Met name het feit dat in hersenen die in ontwikkeling zijn, beschadigingen kunnen optreden die pas jaren later manifest worden, maakt het voor ouders erg moeilijk om zich voor te bereiden op wat er komen gaat[45].

Er zijn drie fasen te onderscheiden in het proces dat een patiënt doormaakt:

- De acute fase waarin overleven en stabiliseren van basale levensfuncties centraal staan.
- De revalidatiefase waarin herstel van functies (te beginnen met het bewustzijn) en verminderen van beperkingen centraal staan.
- De chronische fase waarin het leren leven met restverschijnselen, zowel in praktische als psychologische zin, en het toewerken naar maximale maatschappelijke participatie centraal staan.

Geen van de bovengenoemde rollen en geen van de fasen staan los van elkaar. Er is op die manier sprake van een complex dynamisch systeem, waarin processen die zich voordoen in een eerdere fase van grote invloed zijn op de situatie in een volgende fase en waarin de ene rol mede bepalend is voor het functioneren in een andere rol.
Iedere fase en iedere rol vraagt om specifieke zorg en begeleiding van de kant van de hulpverleners[32].

Wat hier niet onvermeld kan blijven is de rol die premorbide familiefactoren spelen. Het maakt voor het herstel van de patinet én voor de beleving door de familie uit of er sprake was van een stabiel gezin of niet. Het maakt uit hoe het gezin is opgebouwd (één-ouder gezin of niet, aanwezigheid van broers of zussen). Het maakt ook uit welke sociaal-economische status men heeft. Uiteraard is ook de culturele achtergrond van groot belang. Door de toename in Nederland van mensen die afkomstig zijn uit andere culturen wordt duidelijk dat dit aspect van grote invloed is op het behandel- en begeleidingstraject[56]. Het maakt uit hoe men geleerd heeft om problemen aan te pakken. En het maakt uit hoe men gewend is te kijken naar aspecten van ziekte en gezondheid[60].

Tenslotte blijkt in de dagelijkse praktijk dat wet- en regelgeving steeds complexer worden, waardoor families het steeds moeilijker vinden om de passende zorg en behandeling te vinden en betaald te krijgen. Dit leidt in sommige gevallen tot verhoogde stress.

1.2 Gevolgen voor familieleden

Veel problemen die familieleden ervaren zijn al lange tijd bekend. De oudste bekende publicaties dateren van halverwege de jaren zestig van de vorige eeuw[29].
Veel familieleden ervaren in de eerste drie maanden na het ontstaan van hersenletsel bij een gezinslid boosheid, stress, depressie, angstgevoelens en een gevoel van hulpeloosheid[3,34]. Psychologisch disfunctio-neren van familieleden blijkt een jaar na het ontstaan van het hersenletsel verder toe te kunnen nemen. Met name in het tweede half jaar vond Livingston een significante stijging[34]. Oddy vond dat 25% van de familieleden (voornamelijk moeders) van jonge NAH-patiënten ernstige gevoelens van stress ervaren[40]. Brooks vond dat de problemen die familieleden ondervinden, één tot vijf jaar na het ongeval toene-men[9]. De depressieve- en angstgevoelens blijken in de loop der jaren te persisteren[31]. Zeven jaar na het ontstaan van het letsel ervoer 85% van de familieleden de psychische last nog als hoog[10]. De ervaren last van de familie blijkt niet te verminderen in de loop der jaren en kan vele jaren na het letsel nog flink toenemen[7]. Dit leidt er vaak toe dat niet alleen de patiënten maar het hele gezin in een sociaal isolement terechtkomt, hetgeen leidt tot slechter functioneren in verschillende sociale rollen[10,41].
Niet alle problemen die het kind kan hebben, zijn voor familieleden even belangrijk. Over het algemeen geeft de omgeving aan meer moeite te hebben met het omgaan met de cognitieve en gedragsmatige veranderingen dan met veranderingen in mobiliteit of fysiek functioneren. Met name gedragsproblemen en persoonlijkheidsveranderingen vormen een grote bron van stress voor de familie. En meer stress en/of door de ouders ervaren last leidt tot meer gedragsproblemen bij het kind[53]. Zo zit het systeem in een vicieuze cirkel.
Als gevolg van de stress en ervaren last is er een grotere kans dat familieleden gebruik maken van kalmeringsmiddelen, slaaptabletten en alcohol om op die wijze de stress die voortvloeit uit het hersenletsel van een gezinslid te kunnen hanteren[37]. Andere vaak gerapporteerde strategieën om met de situatie om te gaan (coping) waren deelname aan gespreksgroepen, tijd reserveren voor activiteiten zonder de patiënt, en bidden of meditatie[66,67]. Mensen hanteren verschillende copingstijlen bij het omgaan met stress[36]. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen emotie- en probleemgerichte copingstrategieën. Familieleden (ouders, echtgenoten) van patiënten met ernstig hersen-letsel die gebruik maakten van emotiegerichte copingstrategieën ervoeren significant meer emotionele belasting[47]. Toch is het niet juist per definitie te spreken van goede of foute copingstijlen. Adequaat copinggedrag is situatie- en persoonsafhankelijk[49].
Uit het voorafgaande komt naar voren dat het van groot belang is om familieleden van NAH-patiënten te begeleiden en (eventueel) te behandelen[15]. Daartoe kunnen verschillende begeleidingsmodellen worden gehanteerd, zoals het Family Training Model[26,27] en het PLISSIT model[46]. Een belangrijke component van beide programma's is het geven van voorlichting en training als voorbereiding op de zorg voor de patiënt[68].
Dat een begeleidingsprogramma voor familieleden zinvol is, mag blijken uit het rapport "Zorg voor de mantelzorg, richtlijnen en aanbevelingen voor de begeleiding van naasten van getroffenen door een beroerte", dat recent door de Hartstichting is gepubliceerd[58]. Veel van de beschreven richtlijnen en aanbevelingen lijken evenzeer van toepassing op mensen die om een andere reden dan een beroerte een hersenletsel hebben opgelopen.

1.3 Familiebegeleiding binnen VIN-programma

Uit het eerder beschreven traject dat een patiënt doorloopt, blijkt dat deze bij opname in het VIN-programma aan het begin staat van de revalidatiefase. Er is dus al het een en ander gebeurd, ook met de familieleden. Voor sommige van hen is de eerste fase relatief 'prettig' verlopen en heeft men een tevreden gevoel over de ontvangen steun en begeleiding. Voor anderen is deze fase één grote frustratie, een bron van ergernis, onzekerheid en onbegrip en de oorzaak van uiteenlopende emotionele ontregelingen geweest, zonder dat adequate hulpverlening geboden werd.
Dat maakt dat bij opname in het VIN-programma de aandacht van het begin af aan óók op de familie gericht wordt, met de bedoeling een op maat gesneden aanpak te realiseren (zie ook bijlage 1). In het begeleidings-traject worden een aantal specifieke aandachtspunten onderscheiden, te weten: behoefte aan informatie, hulp bij materiële zaken, contacten met hulpverleners, systeemaspecten, draagkracht en verwerking, indivi-duele stressbeleving en de eigen rol van de familie. Deze aandachtspunten worden in alle fases van het revalidatietraject steeds opnieuw bekeken op de invulling: vóór opname, in de observatie fase, in de behandel fase, in de afsluitfase en in de nazorg.
De belangrijkste interventies die worden gepleegd zijn:

- Psycho-educatie: het geven van informatie over de werking van de hersenen, herstelmogelijkheden en beinvloedingsmogelijkheden, en over de specifieke aspecten van het VIN-programma, waaronder de wijze waarop de bewustzijnsniveaus worden aangeduid;
- Counseling: het bespreekbaar maken van de gevoelens, zowel met de hulpverleners, met elkaar, als met betrokkene (indien mogelijk);

- Het bieden van lotgenoten contacten;
- Regelmatig informeren over de voortgang van de behandeling;
- Inschakelen in verzorging en begeleiding, waarbij gestuurd en getraind wordt in een 'goede manier van omgaan met';
- Het realiseren van adequate voorzieningen thuis;
- Het realiseren van een verblijfplaats 'op maat': rekening houdend met de behoeftes van betrokkene en met de behoeftes van het gezin;
- Het aanbieden van een specifiek begeleidings-programma voor broers en zussen (Brusjes) waarin kennisoverdracht en bespreking van de emoties voorop staan.

Bij het doen van onderzoek naar het effect van het VIN-programma is het derhalve niet alleen van belang na te gaan of er effecten zijn op het herstel van de patiënt, maar ook of er effecten zijn op de wijze waarop familie de situatie beoordeelt en beleeft. Dit is dan ook een integraal onderdeel geworden van het onderzoeks-project.

2. Onderzoek

In dit onderzoeksproject is ten aanzien van de familie de volgende vraagstelling geformuleerd:
Wat zijn de effecten van het behandelprogramma op 'naastbetrokkenen' in termen van verwerking, kwaliteit van leven en wat is de rol van de familie binnen het behandelprogramma?
Deze vraagstelling is op meerdere wijzen geoperatio-naliseerd.

- Er heeft een onderzoek plaats gevonden naar de aanwezigheid van lichamelijke of psychologisch problemen, naar de gehanteerde manieren om met problemen om te gaan (copingstrategieën), naar de mate waarin er voorafgaand aan de opname begeleiding is ontvangen, en naar de mate van tevredenheid over de ontvangen behandeling en begeleiding;
- Er heeft een onderzoek plaatsgevonden naar de relatie tussen gehanteerde copingstrategieën door ouders en aanwezige gedragsproblemen bij het kind;
- Er heeft onderzoek plaatsgevonden naar de, door een naast familielid ervaren kwaliteit van leven van de patiënt, in relatie tot de ernst van de handicap, tot de ervaren zorglast en tot de verstreken tijd;
- Er is nagegaan in hoeverre de inschatting van de familie over de mate van hulp die een patiënt nodig heeft op verschillende terreinen afwijkt van de mening van de verpleegkundigen.

Het eerste onderzoeksdeel heeft plaatsgevonden voorafgaand aan dit onderzoeksproject, maar betrof wel patiënten die in het retrospectief outcomeonderzoek werden geïncludeerd. Over dit onderzoek bij familieleden is eerder gerapporteerd[19]. Gezien het belang van de uitkomsten voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag worden een aantal van de resultaten, gerelateerd aan de hierboven verwoorde vraagstelling, opnieuw beschreven in dit eindrapport.

2.1 Onderzoek 1997

2.1.1 Opzet

Vanaf de start van het VIN-programma is uitgegaan van de veronderstelde behoefte bij ouders aan begeleiding en training, ervan uitgaande dat dat zou leiden tot minder gevoelens van stress en betere vaardigheden om met moeilijke situaties om te gaan. Om dat te onderzoeken is er eerst in 1993 een retrospectief onderzoek uitgevoerd bij naaste familieleden van patiënten die tot die tijd behandeld zijn geweest en is dit in uitgebreidere vorm in 1997 nogmaals gedaan. Daarbij is tevens nagegaan hoe tevreden de familieleden waren over de ontvangen behandeling.

Het onderzoek heeft plaatsgevonden onder familieleden van patiënten die vóór 1997 in het VIN-programma opgenomen zijn geweest. In totaal waren tussen 1-12-1987 en 1-1-1997 86 patiënten in behandeling geweest. Zes van hen waren, voorzover bekend, overleden. Eén patiënt was van buitenlandse afkomst waardoor de familie niet in staat was vragenlijsten in te vullen. In totaal zijn 158 ouders (alle moeders én vaders) en 3 partners van 79 patiënten aangeschreven. Van hen deed 74% (N= 123, waarvan 2 partners) mee. Veertien procent van de aangeschrevenen was niet meer te bereiken en 12% weigerde deelname. De gegevens van de partners zijn niet verwerkt, vanwege het geringe aantal. Vier ouders hadden de vragenlijsten onvolledig ingevuld. In totaal zijn dus 117 (61 moeders en 56 vaders) vragenlijsten verwerkt van 63 patiënten.
Gevraagd was aan samenlevende ouders om de vragenlijsten onafhankelijk van elkaar in te vullen. Er is geen controle op mogelijk geweest.

De ouders dienden vijf vragenlijsten in te vullen:

- De Sickness Impact Profile 68 (SIP 68) [11]
- De Hopkins Symptoms Checklist (HSCL)[35,48]
- De Social Adjustment Scale Self-Report (SAS-SR)[64]
- Een zelfontwikkelde coping vragenlijst, afgeleid van de Utrechtse Coping List (UCL)[49]
- Een zelfontwikkelde tevredenheidsvragenlijst[30].

Het onderzoek vond plaats tussen 6 maanden en 10 jaar na het ontstaan van het hersenletsel (M=5,62 jaar). Bijna de helft (47%) van de patiënten verbleef in de thuissituatie, terwijl 24% was opgenomen in een revalidatiecentrum. De overige patiënten verbleven in een instelling voor lichamelijk of verstandelijk gehandi-capten of in een verpleeghuis.

2.1.2 Resultaten

De ouders ervaren over het algemeen meer problemen dan gemiddeld. Die problemen waren vooral van fysieke aard, niet van psychologisch aard. De moeders rapporteerden relatief meer klachten dan de vaders. De belangrijkste stressor was onzekerheid over de toekomst. De vijf belangrijkste stressoren zijn te zien in tabel 1.

Tabel 1. Vijf belangrijkste stressoren, uitgesplitst tussen moeders en vaders (1 = belangrijkste).

	Moeders
1	Onzekerheid over de toekomst
2	Omgaan met gedragsveranderingen
3	Weinig kans op lichamelijk herstel
4	Veranderingen in de persoonlijkheid
5	Veranderingen in de praktische zelfstandigheid

	Vaders
1	Onzekerheid over de toekomst
2	Omgaan met en aanvaarden van de lichamelijke beperkingen
3	Weinig kans op lichamelijk herstel
4	Veranderingen in de persoonlijkheid
5	Veranderingen in de praktische zelfstandigheid

Ouders ervoeren de meest voorkomende stressoren ook als het meest belastend. Er werd geen verschil gevonden tussen vaders en moeders in de mate van ervaren belasting.

Bij het omgaan (coping) met deze stressoren bleken de ouders het meest gebruik te maken van actieve, probleemgerichte copingstrategieën. In tabel 2 worden de vijf meest gebruikte copingstrategieën weergegeven, opnieuw gesplitst tussen moeders en vaders.

Wat betreft de ontvangen begeleiding gaf iets meer dan de helft van de ouders aan in het ziekenhuis, voorafgaande aan plaatsing in het VIN-programma, begeleiding te hebben ontvangen. De begeleiding had bestaan uit gesprekken met uiteenlopende disciplines. De waardering bedroeg op een tienpuntsschaal 6,8 voor de moeders en 6,9 voor de vaders (range 3-10). Alle moeders en 88% van de vaders die geen begeleiding hadden ontvangen, gaven aan daar in die tijd wel behoefte aan gehad te hebben. Tien procent van de ouders gaf aan géén negatieve ervaringen te hebben gehad in het ziekenhuis.

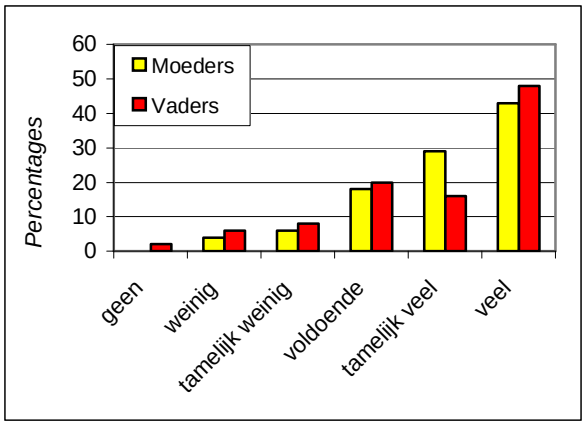
De ontvangen begeleiding in het VIN-programma werd door moeders met een 7,9 gewaardeerd en door vaders met een 8,1. Driekwart van de ouders gaf aan (tamelijk) veel baat gehad te hebben. Twaalf procent van de ouders gaf aan **zelf** (tamelijk) weinig of geen baat gehad te hebben bij de behandeling (zie figuur 1). Als belangrijkste tekortkoming werd het ontbreken van systematische nazorg genoemd.

Tabel 2. Vijf meest gebruikte copingstrategieën, uitgesplitst tussen moeders en vaders (1 = het meest gebruikt).

	Moeders
1	Doelgericht te werk gaan om problemen op te lossen
2	Jezelf moed inspreken
3	Verschillende mogelijkheden bedenken om problemen op te lossen
4	Bedenken dat anderen het ook wel eens moeilijk hebben
5	Gevoelens tonen

	Vaders
1	Doelgericht te werk gaan om problemen op te lossen
2	Verschillende mogelijkheden bedenken om problemen op te lossen
3	Bedenken dat anderen het ook wel eens moeilijk hebben
4	Jezelf moed inspreken
5	Moeilijkheden over je heen laten komen

Zevenendertig procent van de ouders gaf aan géén negatieve ervaringen te hebben gehad, terwijl 91% van de ouders één of meerdere positieve ervaringen rapporteerden.



Figuur 1. Mate waarin ouders aangeven baat te hebben gehad bij het VIN-programma.

De meest genoemde punten waren:

- De inspraak bij het overleg van de te volgen therapieën;
- De open manier van communiceren over de toestand van het kind (er werden geen valse verwachtingen geschapen);

- Het openstaan voor kritiek, vragen, opmerkingen en suggesties;
- De kleinschaligheid, persoonlijke aandacht;
- Voorlichting over hersenletsel en de gevolgen;
- Steun bij het verkrijgen van hulpmiddelen en voorzieningen;
- De betrokkenheid, positieve instelling, inzet en het enthousiasme van behandelaars en verplegend personeel;
- Luisteren (altijd klaar staan);
- Verzorging en de zorgzaamheid waarmee met ouders en patiënten wordt omgegaan;
- Contacten met lotgenoten.

Enkele van deze punten kwamen in negatieve bewoordingen ook voor op het lijstje van klachten. Blijkbaar worden sommige aspecten anders ervaren of per patiënt door behandelaars en verpleegkundigen verschillend ingevuld.

2.1.3 Conclusie

De bereidwilligheid om aan dit onderzoek mee te doen was groot. Een responsepercentage van 74%, zo lang na de laatste contacten is bijzonder. Over het algemeen wordt één jaar na het trauma een percentage van 50% gehaald, dat daarna nog verder zakt[13,14,38]. Gezien de hoge waardering die de ouders hebben gegeven, mag aangenomen worden dat hun tevredenheid over de behandeling een onderliggende reden was om aan het onderzoek mee te werken.

Opvallend in de resultaten was het hoge gebruik van probleemgerichte copingstrategieën. Alhoewel al eerder werd aangegeven dat er geen 'goede' of 'slechte' strategieën bestaan, maar dat de situatie bepaalt welke strategie op dat moment het beste is, kan toch worden aangenomen dat in de meeste gevallen een probleemgerichte aanpak effectiever is dan een emotiegerichte aanpak. Blijkbaar hebben de meeste ouders geleerd hoe ze met optredende problemen het beste om kunnen gaan. Dat er desalniettemin fysieke belasting wordt ervaren, is niet verwonderlijk. Zeker gezien het feit dat de helft van de kinderen thuis woont en de andere helft nog in een revalidatiesetting verblijft, waarbij ouders veel reistijd kwijt zijn en de kinderen waarschijnlijk in de weekeinden thuis verblijven. Ouders hebben dan veel zorgtaken te verrichten. Het is wel verwonderlijk dat ouders niet meer psychologische klachten aangeven dan gemiddeld. Gezien de uitkomsten van eerdere onderzoeken werden meer psychologische klachten verwacht[3,34]. Ook hierbij kan verondersteld worden dat de geboden begeleiding in het VIN-programma op zijn minst ten dele voorkomt dat ouders in psychische nood komen.

Wat betreft de gerapporteerde mate van tevredenheid is er een groot verschil tussen de cijfers die ouders geven aan de begeleiding in het ziekenhuis en de begeleiding die is ontvangen in het VIN-programma. Dat zal zeker te maken hebben met het feit dat de situatie voor het kind in het ziekenhuis minder prettig en de vooruitzichten minder rooskleurig waren dan tijdens de opnameperiode in het VIN-programma. Als het met het kind beter gaat, zullen de ouders ook meer tevreden zijn. Het outcomeonderzoek laat zien dat ruim tweederde van de kinderen uiteindelijk weer bij bewustzijn komt (dit rapport). De meeste van de ouders zullen daar tevreden over zijn geweest.

Maar zeker zal ook meegespeeld hebben in de tevredenheid dat bijna de helft van de ouders aangeeft in het ziekenhuis géén begeleiding te hebben gehad, die ze wel wenselijk of zelfs noodzakelijk hadden gevonden. Binnen het VIN-programma hebben ze die begeleiding wel gekregen, waardoor deze mensen naar alle waarschijnlijkheid een hoger waarderingscijfer hebben gegeven.

Uit dit onderzoek kan de conclusie worden getrokken dat het bieden van intensieve, gedifferentieerde begeleiding kan voorkomen dat ouders (extra) psychologische klachten ontwikkelen. Verder kan die begeleiding ook bijdragen aan het aanleren van copingstrategieën die op de lange termijn helpen om op een adequate manier met problemen om te gaan.

2.2 Onderzoek naar de relatie coping en gedrag

2.2.1 Opzet

Kinderen met hersenletsel kunnen uiteenlopende gedragsproblemen laten zien[23,28]. De oorzaak van die verschillen is gelegen in de plaats en de ernst van het letsel, maar ook in premorbide variabelen zoals persoonsontwikkeling en familievariabelen. Stanton concludeerde zelfs uit een viertal onderzoeken dat ongeveer 75% van de gedragsproblematiek kan worden toegeschreven aan familievariabelen, zoals ouder-kind interactie, stress bij de familie en copingstrategieën die familie hanteren[52]. De vraag was of een dergelijke relatie in de populatie patiënten die hebben deelgenomen aan het VIN-programma en die bij bewustzijn zijn gekomen, ook te vinden was. Er werd daarom nagegaan of er een verband bestaat tussen de aan- of afwezigheid van gedragsproblematiek bij een deel van de kinderen en jongeren uit het prospectief cohort (zie ook het onderzoeksdeel 'prospectief outcomeonderzoek') en bepaalde vormen van coping-gedrag van de meest verzorgende ouder of de partner.

Dit deelonderzoek heeft plaatsgevonden in 2002 onder ouders van alle nog in leven zijnde kinderen die tussen 1-1-2001 en de onderzoeksdatum in behandeling waren geweest. Sommige patiënten bevonden zich nog in de revalidatiefase, anderen bevonden zich reeds in de eindfase van hun revalidatie dan wel aan het begin van de zogenaamde 'chronische fase'. Kinderen die nog in

een vegetatieve toestand of een laagbewuste toestand, niveau 5 op de PALOC-s (zie hoofdstuk prospectief outcomeonderzoek) verkeerden werden van dit onderzoek uitgesloten.
Er zijn in totaal 19 participanten benaderd. Eén ouderpaar weigerde mee te werken aan het onderzoek en één moeder vulde slechts één vragenlijst in. Een percentage van 89% (N=17) heeft uiteindelijk vrijwillig aan het onderzoek deelgenomen. De verdeling van de meest verzorgenden is als volgt: 58,8% (N=10) is moeder, 29,4% (N=5) vader, 5,9 % (N=1) vrouwelijk partner en 5,9% (N=1) stiefvader. Van deze verzorgenden is 41% man (N=7) en 59% vrouw (N=10).
De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 20 jaar (range = 6-27 jaar, SD = 5,79). Van alle patiënten was 70,6 % man (N=12).

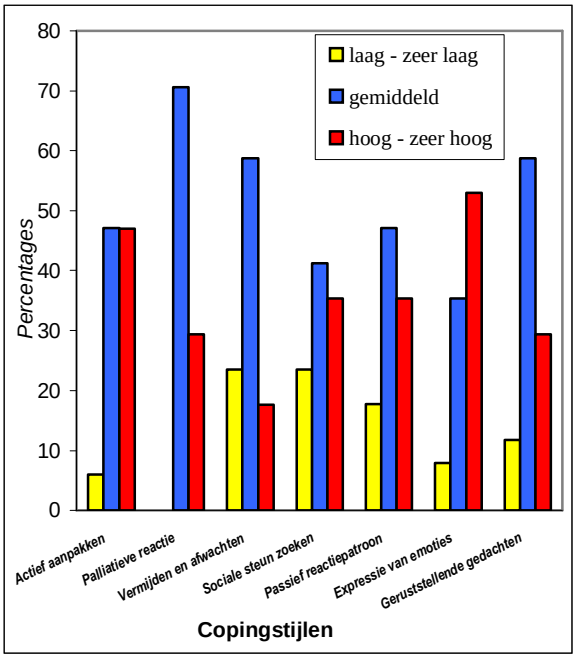
De deelnemers vulden twee vragenlijsten in:

- De Utrechtse Coping Lijst (UCL)[49];
- De Child Behavior Checklist (CBCL) voor de onder 18-jarigen[1,57], óf de Young Adult Behavior Checklist (YABCL) voor de 18 jaar-of-ouderen[2]. De YABCL is een uitbreiding van de CBCL, aangevuld met items die specifiek op jongeren van toepassing zijn. Daarom bestaan de YABCL en CBCL niet geheel uit dezelfde items. In dit onderzoek zijn grotendeels alleen die items in de berekening meegenomen die zowel in de CBCL als in de YABCL voorkomen.

Het onderzoek vond plaats gemiddeld 19 maanden nadat een patiënt hersenletsel had opgelopen (range = 3-28 maanden, SD = 7,07).). Meer dan de helft van alle patiënten (58,8%) woonde ten tijde van het onderzoek thuis, al of niet met dagopvang. Bijna één derde van de patiënten (29,4%) verbleef in een revalidatiecentrum. Eén patiënt was opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis en één patiënt woonde begeleid zelfstandig.

2.2.2 Resultaten

Uit de scores op de CBCL en de YABCL blijkt dat minstens driekwart van alle patiënten volgens het deelnemende familielid de volgende (gedrags-) problemen vertoont: 'niet goed kunnen concentreren' (100%), 'te afhankelijk' (88,2%), 'gedraagt zich te jong voor zijn/haar leeftijd' (88,2%), 'eist aandacht' (82,4%), 'onhandig, slechte coördinatie' (76,5%) en 'koppig, stuurs, prikkelbaar'(76,5%). Een gedragsprobleem dat alleen met de YABCL wordt gemeten en waarop hoog wordt gescoord, is 'passiviteit' (82,4%).
Uit de scores op de UCL blijkt dat alle mogelijke copingstijlen regelmatig (minstens 40%) tot vaak worden gebruikt (zie figuur 2). Het 'uiten van emoties' en het 'actief aanpakken' worden het meest gebruikt.



Figuur 2. Mate waarin familieleden gebruik maken van uiteenlopende copingstijlen, gemeten met de UCL.

Uit een nadere statistische analyse blijkt dat er in de gehanteerde copingstijlen twee factoren te onderkennen zijn: een factor 'Oplossingsgericht', waarop de stijlen 'Actief aanpakken', 'Expressie van emoties' en 'Geruststellende gedachten' hoog tot zeer hoog laden; en een factor 'Afhankelijkheid en afleiding', waarop de stijlen 'Palliatieve reactie', 'Vermijden en afwachten' en 'Sociale steun zoeken' redelijk hoog tot hoog laden. Deze laatste factor staat niet in relatie tot de geconstateerde (gedrags-)problemen van de patiënten. De eerste factor correleert wel met verschillende van die problemen, en wel negatief, hetgeen betekent dat kinderen van ouders die hoog scoren op deze factor relatief minder gedragsproblemen laten zien.

2.2.3 Conclusie

Ook in dit deelonderzoek was er een grote bereidwilligheid om mee te doen. Wellicht speelde het feit mee dat veel familieleden problemen ervaren. Niet uit te sluiten valt dat men de verwachting had hulp te krijgen.
Een tweede opmerking vooraf betreft de omvang van de onderzoeksgroep, namelijk 17 mensen. Dit kleine aantal beperkt de interpreteerbaarheid van de gevonden resultaten.
Desalniettemin is een opvallend resultaat van dit deelonderzoek dat er geen uitgesproken voorkeur voor enkele van de copingstijlen aanwezig was, maar dat alle stijlen min of meer even vaak gehanteerd worden. Wellicht dat ouders hebben geleerd om de stijl(en) te kiezen die het beste bij een bepaald probleem op een

bepaald moment passen. Omdat dit onderzoek plaatsvond enige tijd (gemiddeld 1,5 jaar) nadat het hersenletsel was opgetreden, kan voorzichtig geconcludeerd worden dat de onderzochte groep ouders redelijk goed in staat bleek om problemen aan te pakken.
Niet verwonderlijk is het dat vrijwel iedereen een hoog percentage (gedrags-)problemen aangeeft bij hun familielid. De populatie bestaat immers uit jongeren met zeer ernstig hersenletsel en de kans dat zij zonder restverschijnselen op cognitief of sociaal-emotioneel gebied herstellen is nagenoeg nul[18].

2.3 Onderzoek naar de ervaren kwaliteit van leven

Voor mensen met niet-aangeboren hersenletsel (NAH) kan er heel veel veranderen in hun functioneren. Hoe zij dit zelf ervaren is bepalend voor de ervaren kwaliteit van leven.
Kwaliteit van leven bij volwassenen met NAH blijkt positief samen te hangen met het hebben van een baan en het sociaal geïntegreerd zijn in de maatschappij[12].
Bij kinderen met NAH is weinig bekend over de impact van de beperkingen in het dagelijks functioneren[51]. Het is wel duidelijk dat kinderen met NAH het risico lopen psychosociale problemen te ontwikkelen, zoals aanpassingsproblemen, of steeds weer tegen neurologische, gedragsmatige en educatieve problemen oplopen[51]. De grootte van de problematiek kan voor een groot deel worden voorspeld door de ernst van het letsel, zeker wanneer het letsel ernstiger is[63].
Een bijkomend fenomeen dat van invloed kan zijn op de ervaren kwaliteit van leven, is dat mensen het leven voor het letsel idealiseren[16], waardoor zij het gevoel hebben veel meer verloren te hebben dan feitelijk het geval is.

Het is geen makkelijke opgave om bij mensen met NAH de kwaliteit van leven vast te stellen. Zo kan er sprake zijn van een beperkt ziekte-inzicht waardoor zijzelf een ander beeld hebben van hun leven dan bijvoorbeeld hun omgeving. Ook kunnen cognitieve of motorische problemen het invullen van een vragenlijst bemoeilijken[5]. Tevens is de kwaliteit van leven niet (direct) vast te stellen bij mensen die zich in een vegetatieve of laagbewuste toestand bevinden[12], wat bij de populatie in dit onderzoek ook het geval kan zijn. Men is daarom genoodzaakt de vragenlijst door een ander te laten invullen. Het meest voor de hand liggend is dat één van de directe verzorgers dit doet en in de meeste gevallen zal dit één van de ouders zijn. Echter uit onderzoek naar de ervaren problemen op verschillende cognitieve gebieden bij mensen met NAH is gebleken dat de familie de ernst van de problemen hoger inschat dan de mensen met NAH zelf doen[16]. Tevens geven de mensen met NAH een hogere kwaliteit van leven aan, dan de familieleden (dit rapport)[50].

In dit deelonderzoek is nagegaan hoe ouders of verzorgers de Kwaliteit van Leven (KvL) waarderen van hun familielid met hersenletsel en hoe dit in verhouding staat met de mate van handicap en de ervaren zorglast.

2.3.1 Opzet

Dit deelonderzoek werd verricht bij ouders of de partner. Alle patiënten die tussen 1-1-1998 en 1-9-2003 werden opgenomen in het VIN-programma werden benaderd voor dit onderzoek. Ten tijde van het huidige onderzoek werden zij niet meer behandeld volgens het VIN programma.
Er werden 70 personen schriftelijk benaderd middels het opsturen van de vragenlijsten en het verzoek deze ingevuld terug te sturen. Allen hadden in het verleden schriftelijk aangegeven mee te willen werken aan het onderzoek. Er zijn geen herinneringen verstuurd.
De deelnemende familieleden vulden de volgende vragenlijsten in:

- De Quality Of Life in Brain Injury (QOLBI) schaal[50,55], die in 6 domeinen (lichamelijke aspec-ten, aspecten van het denkvermogen, aspecten van de persoonlijkheid, functionele aspecten, het sociale leven en specifieke onderwerpen) de KvL van mensen met hersenletsel in kaart kan brengen. Daarnaast wordt met één vraag het Algemene niveau van de ervaren KvL gemeten;
- De Disability Rating Scale (DRS)[43], waarmee de mate van handicap werd vastgesteld (een hoge score betekent een grotere mate van handicap);
- De Nijmeegse Ouderlijke Stress Index (NOSI)[6], waarmee de zorglast in de opvoeding kan worden vastgesteld; óf:
- De Caregiver Strain Index (CSI)[44], waarmee de zorglast bij partners wordt gemeten en die wordt aanbevolen om standaard af te nemen bij mensen met CVA[59].

2.3.2 Resultaten

Van de 70 personen, die werden benaderd zijn van 40 personen de gegevens verkregen. Dit is een responspercentage van 57%. Bij twee mensen waren de adressen incorrect en deze konden niet meer worden achterhaald. Eén persoon stuurde de vragenlijsten niet-ingevuld terug. Van de overige 27 werd niets vernomen.
De leeftijd van de respondenten varieerde van 7 tot 28 jaar (M = 20,1 SD = 5,8) en 77,5% (31) was mannelijk. De groep waar niets van werd vernomen verschilde wat betreft het geslacht (χ^2 = 0,16, p = 0,69) niet significant van de groep waar wel iets van werd vernomen. Met betrekking tot de leeftijd van de groepen was er wel een significant verschil (F(68) = 2,40, p =.02); de groep die niet reageerde was gemiddeld jonger (M = 16,4 jaar, SD = 7,24) dan de groep die wel reageerde (M = 20,1 jaar, SD = 5,76).

Er werden significante negatieve correlaties gevonden tussen de DRS en de QOLBI domeinen Intellectuele aspecten (ρ = - .34, p<.05), Functionele aspecten (ρ = - .65, p<.01) en Persoonlijke aspecten (ρ = - .54, p<.01). Er werden geen significante correlaties gevonden tussen de DRS en de QOLBI domeinen Lichamelijke aspecten, Psychologische aspecten en Sociale aspecten (zie tabel 3).

Tabel 3. Spearman's rho correlaties tussen QOLBI domeinen van kwaliteit van leven en de mate van handicap (DRS) en de tijd verstreken sinds het letsel.

QOLBI domeinen kwaliteit van leven	DRS	Tijd
Lichamelijke aspecten	-0.15	-0.32
	(p =0.36)	*(p=0.04)*
Intellectuele aspecten	-0.34	-0,07
	(p=0.04)	*(p=0.67)*
Psychologische aspecten	-0,04	0,07
	(p=0.81)	*(p=0.70)*
Functionele aspecten	-0,65	0,06
	(p<0.01)	*(p=0.73)*
Sociale aspecten	-0.17	0,12
	(p=0.31)	*(p=0.48)*
Persoonlijke aspecten	-0.54	-0.05
	(p<0.01)	*(p=0.79)*

Er werd een significante negatieve correlatie gevonden tussen de verstreken tijd sinds het trauma en het Lichamelijke domein van de QOLBI (ρ = -0,32, p < 0,05). Er werden geen significante correlaties gevonden tussen de verstreken tijd en de QOLBI domeinen Intellectuele, Psychologische, Functionele, Sociale en Persoonlijke aspecten (zie tabel 3).

De zeven domeinen van de NOSI werden gecorreleerd met de kwaliteit van leven domeinen van de QOLBI. Het Hechtingsdomein van de NOSI correleerde significant negatief met het Psychologische domein van de QOLBI (ρ = -0,34, p<0,05) en het NOSI Huwelijksrelatiedomein correleerde significant negatief met het QOLBI Functionele domein (ρ = -0,38, p<0,05). Post hoc zijn de domeinen van de NOSI gecorreleerd met de vraag van de QOLBI naar het algemene niveau van tevredenheid over de kwaliteit van leven. Het Competentiedomein (ρ = -0,37, p<0,05), het Depressiedomein (ρ = -0,42, p<0,05), het Gezondheidsdomein (ρ = -0,35, p<0,05), het Rolrestrictiedomein (ρ = -0,39, p<0,05) en het Hechtingsdomein (ρ = -0,42, p<0,05) correleerden alle significant negatief met deze vraag van de QOLBI.
Er werd een significante negatieve correlatie gevonden tussen de zorglast, gemeten met de CSI en het Persoonlijke domein van de QOLBI (z = -2,35, α=0,02). Post hoc werd de toets ook voor de algemene KvL-vraag van de QOLBI uitgevoerd en ook dit gaf een significant negatief resultaat (z = -2,59, α = 0,01).

2.3.3 Conclusie

Alhoewel het responsepercentage wat lager ligt dan in de voorgaande twee deelonderzoeken, is het nog steeds aanzienlijk hoger dan verwacht mocht worden, zeker gezien het feit dat er geen herinneringsbrieven gestuurd zijn, of telefonisch navraag is gedaan[13].
De correlaties gevonden tussen de ernst van de handicap en de door de familie aangegeven ervaren kwaliteit van leven hadden allemaal de verwachte richting: een ernstigere handicap gaat gepaard met een lagere ervaren kwaliteit van leven van de patiënt. Deze resultaten komen overeen met het onderzoek van Bullinger bij volwassenen[12]. Voor de domeinen intellectuele, functionele en de persoonlijke aspecten van kwaliteit van leven waren de correlaties significant. Binnen deze domeinen wordt voornamelijk gevraagd naar de gevolgen van bepaalde beperkingen, dus de handicap of participatie(-problemen), in tegenstelling tot de domeinen lichamelijke en psychologische aspecten, waarbij de vragen meer gericht zijn op functies en activiteiten. Het blijkt dat niet zozeer de lichamelijke aandoeningen een flinke invloed hebben op de kwaliteit van leven, maar vooral de gevolgen van deze aandoeningen voor de mate van maatschappelijk participatie.
De vragen binnen het domein van de sociale aspecten van kwaliteit van leven waren ook gericht op de gevolgen en participatie, toch werd hier geen significante correlatie gevonden met de mate van handicap. Reden hiervoor kan zijn dat er vragen zijn opgenomen die betrekking hebben op de sociale contacten en de familierelaties en verondersteld kan worden dat die minder aangedaan zijn dan de maatschappelijke participatie.
De tijd verstreken sinds het trauma lijkt geen invloed te hebben op de relatie tussen de mate van handicap en de ervaren kwaliteit van leven. Slechts één correlatie is significant: naarmate de tijd verstrijkt waarderen de familieleden de kwaliteit van leven met betrekking tot het domein van de lichamelijke aspecten lager. Dit komt niet overeen met de verwachting. Een reden hiervoor kan zijn dat de omgeving vooral het lichamelijk herstel belangrijk vindt en ook zelf (als verzorger) de lasten ondervindt van de lichamelijke beperkingen van het familielid. Wel opvallend is dat de andere aspecten niet correleren met de verstreken tijd. In deze groep familieleden wordt niet ervaren dat naarmate de jaren

verstrijken de psychosociale aspecten van de kwaliteit van leven lager wordt, wat wel werd verwacht[62].
Slechts zeven van de 49 correlaties (14,3%) tussen de verschillende domeinen van de zorglast enerzijds en de kwaliteit van leven anderzijds zijn significant. In alle gevallen hangt een lage waardering van de kwaliteit van leven samen met een hoge zorglast. De zorglast ervaren door de naastbetrokkenen blijkt dus betrekkelijk weinig invloed te hebben op hoe zij de kwaliteit van leven van de persoon met een ernstig hersenletsel ervaren.
Wat opvalt is dat de algemene vraag naar ervaren kwaliteit van leven wél hoog correleert met de meeste van de zorglastdomeinen. Een verklaring hiervoor kan zijn dat over het algemeen de vragen van de QOLBI zich richten op bepaalde vaardigheden, die redelijk objectief te beoordelen zijn, terwijl de algemene vraag veel meer een subjectieve beleving van (in dit geval) de ouder of partner weergeeft. Die beleving kan nauw samenhangen met de eigen emoties die op hun beurt weer gestuurd kunnen worden door de ervaren zorglast.

2.4 Inschatting door familie van mate van benodigde hulp

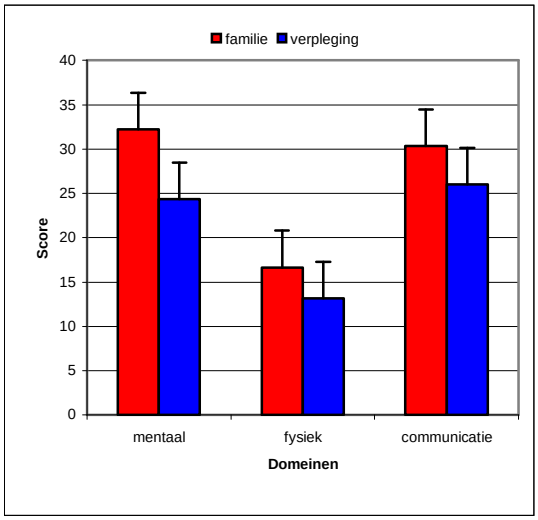
In het voorgaande werd duidelijk dat er een verband is tussen de door familieleden ervaren zorglast en de door hen ervaren kwaliteit van leven van de patiënt. De vraag is in hoeverre de familie in staat is de zorglast adequaat in te schatten. Het is te verwachten dat naarmate mensen zelf meer fysieke of mentale hinder ondervinden van het feit dat ze (mantel)zorg moeten leveren, ze de benodigde hulp als zwaarder zullen ervaren[58].
Binnen dit onderzoeksproject was het mogelijk na te gaan in hoeverre dat bij deze groep het geval was.

2.4.1 Opzet

Voor dit deelonderzoek zijn gegevens gebruikt afkomstig van ouders van 19 patiënten (leeftijd M = 19,8, range = 8-25, 63% is man), die in 2001 en 2002 opgenomen zijn geweest in het VIN-programma. Tevens zijn gegevens verstrekt door verpleegkundigen die de dagelijkse zorg voor deze patiënten hadden, gecombineerd met een ‘eerste verantwoordelijkheid’, hetgeen inhoudt dat de betrokken verpleegkundige de rapportage verzorgt over de betreffende patiënt en het aanspreekpunt is voor de familieleden.
Zowel familieleden als verpleegkundigen hebben minimaal drie keer de Hoensbroeckse Beperkingen Schaal voor Hersenletsel (HBSH)[24,54] ingevuld: 2 weken na opname van de patiënt, 6 weken later bij de eerste behandelevaluatie, en nog eens 6 weken later bij de tweede (meestal laatste) behandelevaluatie. De HBSH brengt de mate van zelfredzaamheid dan wel hulpbehoevendheid van de patiënt in kaart op mentaal, fysiek, communicatief en sociaal gebied. Een hogere score betekent een grotere mate van zelfredzaamheid. De scores kunnen worden opgeteld tot één algemene score.
Daarnaast is gebruik gemaakt van informatie die in het kader van het prospectief outcomeonderzoek (zie het betreffende hoofdstuk in dit rapport) werd verzameld. De gebruikte gegevens zijn: de PALOC-s score (dit rapport), de Disability Rating Scale (DRS)[43] en de Western Neuro Sensory Stimulation Profile WNSSP[4]. Al deze instrumenten werden door één van de twee onderzoekers van dit project standaard tweewekelijks bij de patiënten afgenomen, zolang deze deelnamen aan het VIN-programma.

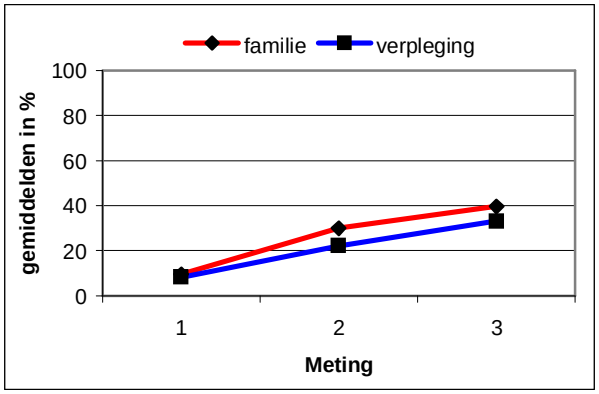
2.4.2 Resultaten

Er bestond een significant verschil op de scores op drie van de vier domeinen van de HBSH tussen beide groepen beoordelaars, waarbij de familie hogere scores (in percentages) gaf (M = 26,4, SE = 3,88) dan de verpleegkundigen (M = 21,2, SE = 3,86) (zie figuur 3). Op het vierde domein werden geen scores behaald



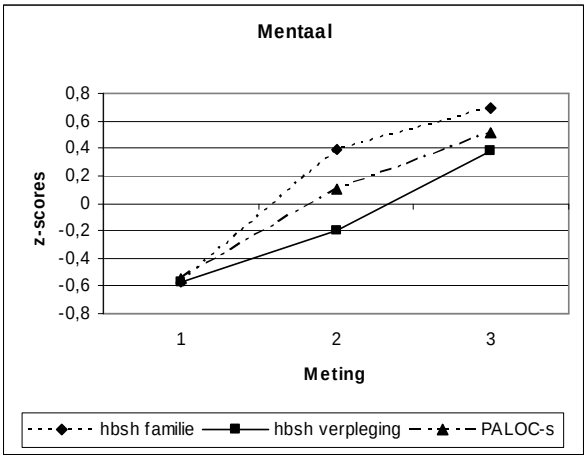
Figuur 3. Gemiddelde scores op drie HBSH-domeinen zoals in totaal op drie momenten gescoord door ouders en door verpleegkundigen.

Als de scores worden uitgesplitst over de drie meetmomenten, blijken de verschillen vooral op te treden op het tweede en derde meetmoment (zie figuur 4). Dit wordt veroorzaakt doordat de patiënten bij de eerste meting heel veel 0-scores hebben, waardoor weinig variatie mogelijk is. De verschillen tussen de scores van de ouders en die van de verpleegkundigen op de drie schalen apart en op de drie meetmomenten apart, zijn niet significant, vermoedelijk door de kleine aantallen.



Figuur 4. Gemiddelde totaalscores op de HBSH over de drie meetmomenten, gescoord door ouders en door verpleegkundigen.

Wanneer de scores worden omgezet in Z-scores en dit ook wordt toegepast op de PALOC-s, wordt zichtbaar dat de familie structureel hoger scoort dan de PALOC-s score aangeeft en de verpleegkundigen structureel lager. De drie domeinschalen van de HBSH laten wel enige verschillen zien, maar deze zijn niet significant.
In figuur 5 worden de gegevens gepresenteerd op de mentale domeinschaal.



Figuur 5. Scores op de mentale domeinschaal van de HBSH gegeven door ouders en door verpleegkundigen, op drie meetmomenten, afgezet tegen de PALOC-s.

Soortgelijke gegevens worden ook gevonden als de HBSH-scores worden vergelijken met de scores op de DRS en op de WNSSP.

2.4.3 Conclusie

Alhoewel er verschillen zijn tussen ouders en verpleegkundigen in het inschatten van de hulp-behoevendheid van de patiënten, lijken deze verschillen niet zo groot, dat geconstateerd zou moeten worden dat de familie een vertekend beeld heeft. Een nadere analyse, in vergelijking met het vastgestelde bewustzijnniveau, laat zien dat op sommige deelaspecten de gestandaardiseerde scores van de familie volledig overeenkomen met het gestandaardiseerde bewustzijnsniveau en dat op andere deelaspecten de gestandaardiseerde scores van de verpleegkundigen het meest overeenkomen met het gestandaardiseerde bewustzijnsniveau. Oftewel: soms scoren familieleden ‘beter’ en soms verpleegkundigen.

Voor zover er verschillen zijn tussen ouders en verpleegkundigen, gaan die wel allemaal dezelfde richting uit: de ouders scoren de mogelijkheden van hun kind structureel op een hoger niveau dan de verpleegkundigen. Blijkbaar hebben zij een optimistischer beeld over de mogelijkheden van hun kind dan de verpleegkundigen. Wellicht heeft dit fenomeen te maken met het feit dat je kunt veronderstellen dat ouders gevoeliger zijn voor minieme signalen van hun kind dan buitenstaanders, in combinatie met de behoefte om vooruitgang te zien[61].

3. Conclusie

Uit de hier gepresenteerde deelonderzoeken komt een beeld naar voren van ouders die weliswaar allerlei problemen bij hun kind zien en daar ook last van hebben, maar die behoorlijk goed in staat zijn om problemen die zich voordoen aan te pakken en die over het algemeen tevreden zijn over de begeleiding die zij binnen het VIN-programma hebben ontvangen. Ouders lijken daarbij een vrij reële kijk te hebben op de mogelijkheden en beperkingen van hun kind, met een gemiddeld ‘positieve’ inslag. Ouders meten de kwaliteit van leven van hun kind vooral af aan de ernst van de handicap en dan met name de mate waarin het kind in staat is zich een plaats te verwerven in het maatschappelijk gebeuren, ook al is dat met toezicht en zorg. Specifieke stoornissen in cognitieve functies, zoals geheugen en aandacht, of in het lichamelijk functioneren spelen hierbij veel minder een rol.
Dat alles is niet nieuw[8,61]. Wat bijzonder is aan dit onderzoek is de specifieke aard van de populatie patiënten: kinderen en jongeren met ernstig hersenletsel en een langdurig bewustzijnsverlies. Blijkbaar doet het er niet echt toe wat de begintoestand van de patiënt is. De psychologische en emotionele processen zijn bij de ouders van deze kinderen vergelijkbaar met die van ouders van kinderen met lichter hersenletsel.
De vaardigheden waarover de ouders blijkbaar jaren na het letsel beschikken om de opdoemende problemen aan te pakken, kunnen in verband gebracht worden met de tevredenheid over de behandeling. Waaland geeft indringend aan dat het voor de competenties en

vaardigheden van ouders heel belangrijk is dat zij begeleid worden in een stimulerende sfeer waarin een positieve grondhouding de boventoon moet voeren[61]. Zij benadrukt daarbij dat hulpverleners gebruik moeten maken van de bronnen waarover familieleden beschikken: de samenhang van het gezinssysteem, flexibiliteit, ouderlijke kennis en vaardigheden, de steun afkomstig uit hun netwerk en eventuele materiële mogelijkheden.
Ylvisaker geeft aan dat kinderen met niet-aangeboren hersenletsel het grootste deel van de tijd omringd zijn door mensen die niet specifiek geschoold zijn, zodat het van groot belang is al die mensen te informeren, te scholen en te trainen[69]. De ouders zijn daarbij uiteraard de belangrijkste doelgroep.

Gezien de resultaten van de diverse deelonderzoeken, kan geconcludeerd worden dat een groot deel van de ouders van kinderen die in het VIN-programma behandeld zijn, baat gehad hebben bij de begeleiding en behandeling die zij hebben ontvangen. Ook bleek de mate waarin de kinderen jaren na het trauma in staat zijn aan het maatschappelijk leven deel te nemen erg belangrijk te zijn voor ouders. Omdat het VIN-programma daaraan een belangrijke bijdrage lijkt te leveren (dit rapport), zal de tevredenheid van de ouders over de outcome naar alle waarschijnlijkheid groter zijn dan wanneer het programma niet uitgevoerd zou zijn. Gezien de methodologische problematiek van het uitvoeren van een 'randomized controlled study'[65] is het vrijwel onmogelijk om dit op een andere wijze dan nu gedaan is, te onderzoeken. Het feit dat een groot deel van de ouders jaren na de behandeling een hoge mate van tevredenheid laat zien over de wijze waarop zij begeleid zijn, is een sterke aanwijzing dat het behandelprogramma voldoet aan de doelstellingen die ten aanzien van de ouders worden gesteld.
Op grond van de inzichten die Ylvisaker enkele jaren geleden heeft uitgewerkt kan wel worden overwogen om de rol van ouders in het behandelproces nog te vergroten[70]. De ouders zullen daardoor nog beter in staat zijn de problemen die zich in de loop van de verdere ontwikkeling van hun kind ongetwijfeld zullen voordoen[17,20], aan te pakken of zelfs voor te zijn.

Familieleden die vooral negatieve gevolgen ondervonden na afloop van het VIN-programma zijn in dit onderzoek niet aangetroffen.

Terugkomend op de eerder verwoorde vraagstelling ten aanzien van de effecten van het VIN-programma voor naastbetrokkenen, kunnen we concluderen dat er sterke aanwijzingen zijn dat het behandelprogramma voornamelijk positieve effecten heeft.

4. Literatuur

1. Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile.* University of Vermont Department of Psychiatry, Burlington.
2. Achenbach, T. M. (1997). *Manual for the Young Adult Self-Report and Young Adult Behavior Checklist.* University of Vermont Department of Psychiatry, Burlington.
3. Aitken, M. E., Mele, N., & Barrett, K. W. (2004). Recovery of injured children: parent perspectives on family needs. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *85*, 567-573.
4. Ansell, B. J., Keenan, J. E., & de la Rocha, O. (1989). *Western Neuro Sensory Stimulation Profile; a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients.* (Handbook). Tustin, California: Western Neuro Care Centre.
5. Bezner, J. R., & Hunter, D. L. (2001). Wellness perception in persons with traumatic brain injury and its relation to functional independence. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *82*, 787-792.
6. Brock, A. J. L. L., de, Vermulst, A. A., Gerris, J. R. M., & Abidin, R. R. (1992). *Nijmeegse Ouderlijke Stress Index. Handleiding experimentele versie.* Swets & Zeitlinger, Lisse.
7. Brooks, D. N. (1991). The head-injured family. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 155-188.
8. Brooks, N. (1984). Head injury and the family. In: N. Brooks (Eds.), *Closed head injury. Psychosocial, social, and family consequences* (pp. 123-147). Oxford: Oxford University Press.
9. Brooks, N., Campsie, L., Symington, C., Beattie, A., & McKinley, W. (1986). The five year outcome of severe blunt head injury: a relative's view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *49*, 764-770.
10. Brooks, N., Campsie, L., Symington, C., Beattie, A., & McKinley, W. (1987). The effects of severe head injury on patient and relative within seven years of injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *2*, 1-13.
11. Bruin, A. F., de. (1996). *The measurement of sickness impact, the construction of the SIP 68.* Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht.
12. Bullinger, M., & TBI Consensus Group. (1999). *Quality of life in patients with traumatic brain injury. Basic issues, assessment and recommendations.* Hamburg: Unversity of Hamburg.
13. Corrigan, J. D., Bogner, J. A., Mysiw, J. W., Clinchot, D., & Fugate, L. (1997). Systematic bias in outcome studies of persons with traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *78*, 132-137.

14. Corrigan, J. D., Harrison-Felix, C., Bogner, J., Dijkers, M., Terrill, M. S., & Whiteneck, G. (2003). Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *84*, 153-160.
15. Crawford, S., & Beaumont, G. J. (2005). Psychological needs of patients in low awareness states, their families, and health professionals. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 548-555.
16. Deloche, G., Dellatolas, G., & Christensen, A. L. (2000). The European Brain Injury Questionnaire. In: A. L. Christensen & B. P. Uzzell (Eds.), *International handbook of neuropsychological rehabilitation* (pp. 81-92). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
17. Dennis, M. (2000). Developmental plasticity in children: the role of biological risk, development, time, and reserve. *Journal of Communication Disorders*, *33*, 321-332.
18. Eilander, H. J. (2003). Niet-aangeboren hersenletsel. In: M. J. Meihuizen-de Regt, J. M. H. de Moor & A. H. M. Mulders (Eds.), *Kinderrevalidatie* (pp. 302-331). Assen: Van Gorcum.
19. Eilander, H. J., Rijen, H. L. M., van, & Verwijk, E. (1997). *Behandeling van jonge mensen in een vegetatieve of laag bewuste toestand en van hun ouders.* Tilburg: Rehab. Center Leijpark.
20. Ewing-Cobbs, L., Barnes, M. A., & Fletcher, J. M. (2003). Early brain injury in children: development and reorganization of cognitive function. *Developmental Neuropsychology*, *24*, 669-704.
21. Farmer, J. E., & Stucky-Ropp, R. (1996). Family transactions and traumatic brain injury. In: B. P. Uzzell & H. H. Stonnington (Eds.), *Recovery after traumatic brain injury* (pp. 275-288). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum associates.
22. Gan, C., & Schuller, R. (2002). Family system outcome following acquired brain injury: clinical and research perspectives. *Brain Injury*, *16*, 311-322.
23. Hawley, C. A. (2003). Reported problems and their resolution following mild, moderate and severe traumatic brain injury amongst children and adolescents in the UK. *Brain Injury*, *17*, 105-129.
24. Hoenderdaal, P. L., Beers, K., Douma, M., & Somer, J. (1999). *Hoensbroeckse Beperkingen Schaal Hersenletsel (HBSH).* Swets Test Services, Lisse.
25. Jacobs, H. E. (1988). The Los Angeles head injury survey: procedures and initial findings. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *69*, 425-431.
26. Jacobs, H. E. (1989). Long-term family intervention. In: D. W. Ellis & A. L. Christensen (Eds.), *Neuropsychological treatment after brain injury* (pp.). Boston: Kluwer Academic Publishers.
27. Jacobs, H. E., Muir, C. A., & Cline, J. D. (1986). Family reactions to persistent vegetative state. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *1*, 55-62.
28. Jaffe, K. M., Fay, G. C., Polissar, N. L., Martin, K. M., Shurtleff, H., Rivara, J. B., & Winn, H. R. (1992). Severity of pediatric traumatic brain injury and early neurobehavioral outcome: a cohort study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *73*, 540-547.
29. Kelman, H. R. (1964). The effect of a brain-damaged child on the family. In: H. G. Birch (Eds.), *Brain damage in children: the biological and social aspects* (pp. 77-99). New York: The Williams & Wilkens Company.
30. Kock, A. M. T., de, & Eilander, H. J. (1994). *Uitgangspunten van en onderzoek naar stimuleringsprogramma's voor patiënten in een comateuze/vegetatieve toestand na een niet-aangeboren hersenletsel en hun familie: huidige stand van zaken.* Tilburg: Charlotte Oord.
31. Kreutzer, J. S., Gervasio, A. H., & Camplair, P. S. (1994). Primary caregivers' psychological status and family functioning after traumatic brain injury. *Brain Injury*, *8*, 197-210.
32. Leith, K. H., Phillips, L., & Sample, P. L. (2004). Exploring the service needs and experiences of persons with TBI and their families: The South Carolina experience. *Brain Injury*, *18*, 1191-1208.
33. Lezak, M. D. (1988). Brain damage is a family affair. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *10*, 111-123.
34. Livingston, M. G., Brooks, D. N., & Bond, M. R. (1985). Three months after severe head injury: psychiatric and social impact on relatives. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *48*, 870-875.
35. Luteijn, F., Hamel, L. F., Bouwman, T. K., & Kok, A. R. (1984). *Handleiding Hopkins Symptom Checklist (HSCL).* Swets & Zeitlinger B.V., Lisse.
36. Man, D. W. K. (2002). Family caregivers' reactions and coping for persons with brain injury. *Brain Injury*, *16*, 1025-1037.
37. Mauss-Clum, N., & Ryan, M. (1981). Brain injury and the family. *Journal of Neurosurgical Nursing*, *13*, 165-169.
38. McCullagh, S., & Feinstein, A. (2003). Outcome after mild traumatic brain injury: an examination of recruitment bias. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*, 39-43.
39. Nationale Ziekenhuisraad (Ed.) (1989). *Leven met hersenletsel; ja, maar hoe dan?* Nationale Ziekenhuisraad, Ede.
40. Oddy, M., Humphrey, M., & Uttley, D. (1978). Stresses upon the relatives of head-injured patients. *British Journal of Psychiatry*, *133*, 507-513.
41. Orsillo, S. M., McCaffrey, R. J., & Fisher, J. M. (1993). Siblings of head-injured individuals: a population at risk. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *8*, 102-115.

42. Polinko, P. R., Barin, J. J., Leger, D., & Bachman, K. M. (1985). Working with the family. In: M. Ylvisaker (Eds.), *Head injury rehabilitation: children and adolescents* (pp. 93-115). London: Taylor & Francis.
43. Rappaport, M., Hall, K. M., Hopkins, K., Belleza, T., & Cope, D. N. (1982). Disability Rating Scale for severe head trauma: coma to community. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *63*, 118-123.
44. Robinson, B. C. (1983). Validation of a caregiver strain index. *Journal of Gerontology*, *38*, 344-348.
45. Robson, T., Ziviani, J., & Spina, S. (2005). Personal experiences of families of children with a traumatic brain injury in the transition from hospital to home. *Brain Impairment*, *6*, 45-55.
46. Rosenthal, M., & Young, T. (1988). Effective family intervention after traumatic brain injury: theory and practice. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *3*, 42-50.
47. Sander, A. M., High jr, W. M., Hannay, H. J., & Sherer, M. (1997). Predictors of psychological health in caregivers of patients with closed head injury. *Brain Injury*, *11*, 235-249.
48. Schalén, W., Hansson, L., Nordström, G., & Nordström, C. H. (1994). Psychosocial outcome 5-8 years after severe traumatic brain lesions and the impact of rehabilitation services. *Brain Injury*, *8*, 49-64.
49. Schreurs, P. J. G., Willige, G., van de, Brosschot, J. F., Tellegen, B., & Graus, G. M. H. (1993). *De Utrechtse Coping Lijst: UCL.* Swets & Zeitlinger B.V., Lisse.
50. Sluijs-Boer, A., van. (2004). *Kwaliteit van leven-schaal voor personen met niet-aangeboren hersenletsel: een valideringsonderzoek.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.
51. Stancin, T., Drotar, D., Taylor, H. G., Yeates, K. O., Wade, S. L., & Minich, N. M. (2002). Health-related quality of life of children and adolescents after traumatic brain injury. *Pediatrics*, *109*, e34.
52. Stanton, B. R. (1999). Does family functioning affect outcome in children with neurological disorders? *Pediatric Rehabilitation*, *3*, 193-199.
53. Taylor, H. G., Yeates, K. O., Wade, S. L., Drotar, D., Klein, S. K., & Stancin, T. (1999). Influences on first-year recovery from traumatic brain injury in children. *Neuropsychology*, *13*, 76-89.
54. Torenbeek, M., Heijden, G. M. G., van der, Witte, L. P., de, & Bakx, W. G. M. (1998). Construct validation of the Hoensbroeck Disability Scale for Brain Injury in acquired brain injury rehabilitation. *Brain Injury*, *12*, 307-316.
55. Truelle, J. L., North, P., Meyer, I., Starrach, A., Michael, C., & Montreuil, M. (2001, 9-5). *Quality of life in TBI generic or specific scale? Study of 60 cases.* Paper presented at the 4th World Congress on Brain Injury, Torino.
56. Ven, L., van de, Post, M., Krumeich, A., & Nieuwstraten, W. (2005). Knelpunten in de revalidatie van allochtonen. In: H. Eilander, K. Beers & L. de Vos (Eds.), *Verder kijken. Ontwikkelingen in de revalidatiepsychologie* (pp. 227-242). Amsterdam: Harcourt.
57. Verhulst, F. C., Ende, J., van der, & Koot, H. M. (1996). *Handleiding voor de CBCL/4-18.* Afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Sophia Kinderziekenhuis/ Academisch Ziekenhuis Rotterdam/ Erasmus Universiteit Rotterdam, Rotterdam.
58. Visser-Meily, A., & Heugten, C., van. (2004). *Zorg voor de mantelzorg. Richtlijnen en aanbevelingen voor de begeleiding van naasten van getroffenen door een beroerte.* Den Haag: Nederlandse Hartstichting.
59. Visser-Meily, J. M. A. (2000). *Mantelzorg, partners en kinderen, van CVA-patiënten.* Utrecht: Revalidatiecentrum De Hoogstraat.
60. Vos, L., de, & Eilander, H. J. (1994). *Hersenletsel: gevolgen voor de getroffene en de omgeving.* Swets & Zeitlinger, Lisse.
61. Waaland, P. K. (1998). Families of children with traumatic brain injury. In: M. Ylvisaker (Eds.), *Traumatic brain injury rehabilitation: children and adoloscents* (pp. 345-384). Boston: Butterworth-Heinemann.
62. Wade, S., Drotar, D., Taylor, H. G., & Stancin, T. (1995). Assessing the effects of traumatic brain injury on family functioning: conceptual and methodological issues. *Journal of Pediatric Psychology*, *20*, 737-752.
63. Wade, S. L., Taylor, H. G., Drotar, D., Stancin, T., Yeates, K. O., & Minich, N. M. (2003). Parent-adolescent interactions after traumatic brain injury: their relationship to family adaptation and adolescent adjustment. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *18*, 164-176.
64. Weissman, M. M. (1978). *Information on the Social Adjustment Scale - self report (SAS-SR).* Connecticut: Yale University School of Medicine.
65. Whyte, J. (2003). Clinical trials in rehabilitation: what are the obstacles? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *82*, S16-21.
66. Willer, B., Allen, K., Duran, M., & Ferry, A. (1990). Problems and coping strategies of mothers, siblings and young adult males with traumatic brain injury. *Canadian Journal of Rehabilitation*, *3*, 167-173.
67. Willer, B. S., Allen, K. M., Liss, M., & Zicht, M. S. (1991). Problems and coping strategies of individuals with traumatic brain injury and their spouses. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *72*, 460-464.
68. Williams, J. M., & Kay, T. (Eds.). (1991). *Head injury: a family matter.* Paul H. Brookes Publishing Co, Baltimore.
69. Ylvisaker, M. (1998). Traumatic brain injury in children and adolescents: introduction. In: M. Ylvisaker (Eds.), *Traumatic brain injury rehabilitation: children and adolescents* (pp. 1-10). Boston: Butterworth-Heinemann.
70. Ylvisaker, M. (Ed.) (1998). *Traumatic brain injury rehabilitation. Children and adolescents.* Butterworth-Heinemann, Boston.

71. Ylvisaker, M., Adelson, P. D., Braga, L. W., Burnett, S. M., Glang, A., Feeney, T., Moore, W., Rumney, P., & Todis, B. (2005). Rehabilitation and ongoing support after pediatric TBI: twenty years of progress. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *20*, 95-109.

72. Ylvisaker, M., & Feeney, T. J. (1998). Everyday people as supports: developing competencies through collaboration. In: M. Ylvisaker (Eds.), *Traumatic brain injury rehabilitation: children and adoloscents* (pp. 429-464). Boston: Butterworth-Heinemann.

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

1. Samenvatting

1.1 Doel onderzoek

Dit onderzoek had als doel het behandelprogramma "V*roege Intensieve Neurorevalidatie voor kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand na ernstig hersenletsel (VIN-programma)*", dat sinds 1987 wordt toegepast in Revalidatiecentrum Leijpark, te evalueren. De evaluatie is van belang voor besluitvorming ten aanzien van het inbedden van een dergelijk behandelprogramma in de reguliere medische zorg voor mensen in een langdurige (minimaal 1 maand) bewusteloze toestand ten gevolge van ernstig hersenletsel. Gezien de ontstaansgeschiedenis van het VIN-programma in het toenmalige kinderrevalidatiecentrum Charlotte Oord had het onderzoek uitsluitend betrekking op jonge mensen tot 25 jaar.

De onderzoeksvraag, zoals deze in 2000 is geformuleerd, luidde:
Wat zijn de effecten van het behandelprogramma "Vroege Intensieve Neurorevalidatie bij kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand na ernstig hersenletsel" op het herstelverloop en de uiteindelijke outcome in termen van bewustzijnsniveau, van functionele mogelijkheden en van kwaliteit van leven; en wat zijn de effecten bij familieleden in termen van verwerking en kwaliteit van leven?
Welke rol spelen ethische aspecten bij het maken van keuzes met betrekking tot het starten met behandelingen en met betrekking tot de aard, inhoud, intensiteit en duur van de behandelingen?
De vraagstelling is in 2004 uitgebreid met de vraagstelling van het controlegroeponderzoek, die luidt: *Wat is op langere termijn (tussen 24 en 54 maanden) na het ontstaan van traumatisch hersenletsel het verschil in outcome met betrekking tot het bewustzijnsniveau en het globaal niveau van functioneren tussen WEL in RCL behandelde patiënten enerzijds en vergelijkbare NIET in RCL behandelde patiënten anderzijds.*

1.2 Onderzoeksmethode

In de eerste fase van dit onderzoeksproject werden de volgende onderzoeksonderdelen uitgevoerd:
- een retrospectief dossieronderzoek;
- een prospectief beschrijvend belooponderzoek;
- een langetermijn outcomeonderzoek;
- een onderzoek naar de ervaren kwaliteit van leven;
- een onderzoek naar fysiologische parameters;
- een onderzoek naar familieaspecten;
- een literatuuronderzoek.

Daarnaast is aandacht besteed aan ethische aspecten.

Deze deelonderzoeken leveren relevante conclusies op die als basis kunnen dienen voor de eerder genoemde besluitvorming over inbedding van dit programma in reguliere medische zorg.

1.2.1 Controlegroeponderzoek

In de tweede fase van het project werd een door alle betrokkenen gewenst controlegroeponderzoek opgezet. Daartoe was het noodzakelijk om op basis van dossiergegevens patiënten te identificeren die niet in het VIN-programma opgenomen zijn geweest en die vergelijkbaar zijn met 30 patiënten met traumatisch hersenletsel, die tussen 1-1-2001 en 1-9-2003 in het VIN-programma opgenomen werden. De uitvoering bleek enorm arbeidsintensief, alleen al vanwege het feit dat 23 ziekenhuizen hieraan dienden mee te werken. De administratieve afwikkeling na het verkrijgen van de goedkeuring door de METC vergde niet minder dan 13 maanden. Uiteindelijk bleken er over de genoemde periode van tweeëneenhalf jaar niet voldoende patiënten te zijn die in aanmerking kwamen voor de controlegroep. Aangezien de zoekmethode ook op één na alle VIN-patiënten opleverde, kan dit niet het gevolg zijn van een inadequate zoekmethode. Ten gevolge van het geringe aantal controlegroeppatiënten moest het controlegroeponderzoek na de eerste screeningsfase afgebroken moest worden.

Dat betekent dat dit onderzoeksproject met de uiteenlopende niveaus van gegevensverzameling, het best mogelijke is wat er gedaan kon worden om een dergelijk behandelprogramma te evalueren.

1.3 Ethische aspecten

De afwegingen die gemaakt worden om mensen in een niet-bewuste toestand wel of niet te behandelen zijn afhankelijk van verwachtingen ten aanzien van het herstel van het bewustzijn, ten aanzien van de mogelijkheden tot maatschappelijke participatie en ten aanzien van de ervaren kwaliteit van leven, van zowel de patiënt als de familie. Om een verwachting te kunnen uitspreken is zorgvuldige diagnostiek van de toestand van de patiënt en het beloop noodzakelijk.
Als de vooruitzichten op herstel goed zijn, is er weinig tot geen discussie over het uitvoeren van behandelingen waarvan wordt verondersteld dat die bijdragen aan verbetering van de hierboven genoemde aspecten.
Als de vooruitzichten op herstel afwezig of zeer gering zijn, dient in een zo vroeg mogelijk stadium met relevante familieleden op de meest zorgvuldige manier gesproken te worden over het nut van bepaalde behandelingen, die niet bijdragen aan de bovengenoemde aspecten. Dit kan leiden tot het staken van

behandelingen waarmee de patiënt kunstmatig in leven wordt gehouden.
Als de vooruitzichten op herstel onzeker zijn, dient in de behandeling en het daarmee samenhangende overleg met de familie rekening te worden gehouden met verschillende uitkomsten. Steeds opnieuw zal de afweging gemaakt dienen te worden wat op dat moment het belang van de patiënt en zijn familie het beste dient.

Familie speelt een grote rol in het besluitvormingstraject ten aanzien van uit te voeren behandelingen. Zij vertegenwoordigen formeel of informeel de patiënt maar zijn in zekere zin óók zelf patiënt. Daardoor is er sprake van een complexe situatie met soms tegenstrijdige belangen. Dat vereist goede communicatie, een zorgvuldige afweging op basis van alle beschikbare informatie en duidelijkheid over het besluitvormingsproces en bevoegdheden.

1.4 Incidentie

Uit de inventarisatie ten behoeve van het controlegroeponderzoek blijkt dat er veel minder kinderen en jongeren na een maand nog in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren dan werd gedacht. Het gaat per jaar over heel Nederland om 20 tot 25 kinderen en jongeren tot 25 jaar. Op basis van de bevolkingscijfers en de ongevalcijfers kan worden verwacht dat er 40 tot 50 volwassenen tussen 25 en 50 jaar een maand na het letsel nog in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren.

1.5 Diagnostiek en prognostiek

Uit dit onderzoek komt naar voren dat een zorgvuldige bepaling van het bewustzijnsniveau bij patiënten met een ernstig hersenletsel met aanhoudende bewustzijnsstoornissen na de acute fase van het grootste belang is om het verdere behandelbeleid te bepalen, alsmede voor het voorspellen van het uiteindelijk niveau van functioneren. Over het algemeen zal deze situatie zich tussen 2 en 4 weken na het ontstaan van het letsel voordoen.
De in dit onderzoek ontwikkelde Post-Acute Level Of Consciousness scale (PALOC-s), die wordt afgenomen na toepassing van het onderzoeksprotocol van de Western Neuro Sensory Stimulation Profile (WNSSP) geeft valide informatie over het bewustzijnsniveau van de patiënt en bij herhaalde afname over het al dan niet doorgemaakte herstel gedurende een bepaalde periode. Met gebruikmaking van de PALOC-s blijkt ook in een relatief vroeg stadium (1 maand na ontstaan van het letsel) de kans op herstel van het bewustzijn en het daaropvolgende functionele herstel voorspeld te kunnen worden.
Datzelfde lijkt mogelijk door uit het EEG op basis van een zogenaamd ‘odd-ball paradigma’ de Mismatch Negativity (MMN) vast te stellen. De aanwezigheid daarvan minimaal één maand na het letsel lijkt eveneens een belangrijke voorspeller te zijn van het herstel tot volledig bewustzijn, zelfs als dit niet blijkt uit de score op de PALOC-s. Gezien het geringe aantal patiënten waarop dit gegeven is gebaseerd, is het dringend gewenst dit nader te onderzoeken.
In een latere fase kan de MMN wellicht ook bijdragen aan het onderscheiden van patiënten in vegetatieve toestand (VT) van patiënten in laagbewuste toestand (LB), maar ook hier is nader onderzoek noodzakelijk.

Op basis van dit onderzoek is de vraag gerechtvaardigd of de begrippen ‘vegetatieve toestand’ en ‘laagbewuste toestand’ wel werkelijke toestanden vertegenwoordigen. Er is ook veel voor te zeggen dat er tussen de diepste toestand van coma en het hoogste niveau van bewustzijn een continuüm bestaat van niveaus van bewustzijn die uitsluitend op een kunstmatige manier van elkaar kunnen worden onderscheiden. Als wel een niveau-indeling gewenst is, dient overwogen te worden om de scheiding aan te brengen tussen PALOC-s niveau 3 en 4 in plaats van tussen 4 en 5, en om PALOC-s niveau 7 te rangschikken onder ‘bewust’.

1.6 Herstelverloop

1.6.1 Outcome

Uit dit onderzoek komt naar voren dat de patiënten die in het VIN-programma behandeld worden nadat zij minstens 2 maanden in een vegetatieve toestand hebben verkeerd, een kans van 50-60% hebben om bij bewustzijn te komen. Die kans is groter bij mensen die een traumatisch letsel hebben opgelopen dan bij mensen die een niet-traumatisch letsel hebben opgelopen. Deze herstelkans is ongeveer twee keer zo groot dan op grond van meerdere internationale publicaties verwacht werd. Hoe eerder de opname in het VIN-programma plaatsvindt, hoe groter de kans op herstel.

De beloopstudie laat globaal drie niveaus van outcome zien. De grootste groep patiënten (Groep A: 60-65%) komt in de loop van de behandeling bij volledig bewustzijn; een derde van hen heel snel (binnen 1 maand), twee derde langzamer (tussen 2 en 4 maanden na opname). Al deze patiënten gaan vervolgens over naar een regulier revalidatieprogramma.
De kleinste groep patiënten (Groep B: 15-20%) is bij het beëindigen van het VIN-programma in een laagbewuste toestand, waarbij geen adequate communicatie mogelijk is, maar wel emoties worden geuit en/of handelingen worden uitgevoerd.
De laatste groep patiënten (Groep C: 20-25%) blijft in een vegetatieve toestand, zonder enig teken van bewustzijn.

1.6.2 Neurofysiologische activiteit

Uit het onderzoek blijkt dat alle patiënten, ook in VT, in staat zijn op enigerlei wijze prikkels te verwerken. Prikkels leiden bij alle patiënten tot een verhoging van de autonome activiteit. Patiënten die niet herstellen tot bewustzijn (Groep C) laten echter nauwelijks of geen neurofysiologische gewenning zien bij herhaalde stimulering. Gewenning is noodzakelijk om een onderscheid te kunnen maken tussen prikkels die een reactie behoeven versus prikkels die genegeerd kunnen worden. Gewenning is al in een vroeg stadium van de behandeling waar te nemen bij patiënten die wel herstellen tot (enig) bewustzijn (Groep A en Groep B). Bij patiënten in Groep C is geen sprake van basale cognitieve verwerking van prikkels.

Daarnaast is er met behulp van EEG-registratie aan de hand van een odd-ball paradigma te zien dat er patiënten zijn die op een hoger cognitief niveau onderscheid kunnen maken tussen betekenisloze en betekenisvolle prikkels, hetgeen blijkt uit de aanwezigheid van de zogenaamde Mismatch Negativity (MMN) in het EEG-patroon. Deze MMN is bij patiënten die uiteindelijk herstellen tot volledig bewustzijn al aanwezig tijdens de eerste meting na opname in het VIN-programma, ongeacht het dan vertoonde PALOC-s niveau. Dit betekent dat dit odd-ball paradigma aanvullende prognostische informatie kan geven voor die patiënten waarbij op grond van de PALOC-s de prognose nog onzeker is.

Aangezien de bevindingen met betrekking tot de neurofysiologische activiteit gebaseerd zij op kleine groepen patiënten, dienen deze processen in ieder geval nader onderzocht te worden.

1.7 Langetermijn outcome en kwaliteit van leven

De langetermijn (2 tot 15 jaar) outcome van Groep A varieert sterk in termen van maatschappelijke participatie. Het grootste deel van deze groep kan een zelfstandig leven leiden, zij het met één of meerdere restverschijnselen. Allen hebben in ieder geval problemen in het uitvoeren van dubbeltaken, hetgeen van invloed is op de mogelijkheden tot werken of scholing. Desalniettemin ervaart deze groep de kwaliteit van leven als ruim voldoende (7,5 op een schaal van 10).

De langetermijn outcome van groep B is niet eenduidig. Een derde van deze patiënten blijkt op lange termijn alsnog in staat te zijn om, veelal met hulpmiddelen, te communiceren. Het gaat in vrijwel alle gevallen om mensen met ernstige motorische beperkingen. Eveneens een derde van de patiënten uit groep B (veelal jonge kinderen bij het ontstaan ven het letsel) is te beschouwen als ernstig meervoudig gehandicapt. Een groot deel van hen verblijft thuis in combinatie met een dagopvang. De overige patiënten uit groep B blijken 5 jaar of later na ontslag overleden te zijn. Het gaat dan vrijwel uitsluitend om patiënten die een niet-traumatisch letsel hebben opgelopen.

De langetermijn outcome van Groep C is afhankelijk van het tijdstip waarop gemeten wordt. Gemeten over een periode tussen 2 en 5 jaar na het letsel geldt dat voor de helft van de patiënten. De andere helft lijkt naar de mening van een naast familielid enige tekenen te vertonen van een laagbewuste toestand, zonder dat er sprake is van het uitvoeren van eenvoudige opdrachten. Uit een nadere analyse blijkt dat het hierbij in alle gevallen gaat om jonge kinderen, óf om patiënten die na ontslag uit het VIN-programma naar huis zijn gegaan, dan wel in een situatie zijn terecht gekomen waarin de ouders heel intensief zorg verlenen. Dat deze patiënten (nog) niet overleden zijn heeft wellicht te maken met de intensieve betrokkenheid van de ouders in de dagelijkse verzorging en hun wensen ten aanzien van het al dan niet langdurig voort laten duren van de situatie.

Het grootste deel van de patiënten uit groep C blijkt 5 jaar of later na het ontslag uit het VIN-programma te zijn overleden.

1.8 Familie

Familie schat de kwaliteit van leven van de patiënten lager in (6 op een schaal van 10) dan de patiënten zelf. Voor de familie hangt de beoordeling van de situatie van de patiënt vooral af van het feit of deze nog in staat is (voor een deel) te participeren in de maatschappij.

Familieleden zijn over het algemeen tevreden tot zeer tevreden over de VIN-behandeling en over de begeleiding die zij zelf ontvangen hebben binnen het VIN-programma. Ze zijn niet tevreden over de ontvangen informatie en hulp tijdens de ziekenhuisperiode en over de nazorg. Moeders waarderen de behandeling met een 7,9, vaders met een 8,1. Omdat niet alle familieleden aan dit deelonderzoek wilden deelnemen (25% nam niet deel) kan worden verondersteld dat dit cijfer wellicht lager zou zijn geweest als wel iedereen had meegedaan. Er bestaat een kans dat mensen die minder tevreden waren niet wilden meewerken aan een dergelijk onderzoek. Er bestonden echter geen verschillen in patiëntvariabelen tussen wel- en niet-meewerkers, ook niet in de toestand van de patiënt bij ontslag uit het VIN-programma.

Uit het onderzoek blijkt verder dat ouders en/of partners die binnen het VIN-programma begeleid zijn, over het algemeen goed in staat zijn om te gaan met de problemen die zij tegenkomen in de omgang met hun familielid met hersenletsel. Zij beschikken over actieve copingstrategieën waarmee problemen tegemoet worden getreden. Men is in staat in te schatten wat er in bepaalde situaties aan de hand is en hoe hiermee moet

worden omgegaan en beschikt over de vaardigheden om dat dan ook te doen.

1.9 Volwassenen

In dit onderzoek hebben jongvolwassenen geparticipeerd die bij aanvang van het letsel niet ouder dan 25 jaar waren. De vraag is in hoeverre de uitkomsten van dit onderzoek ook van toepassing zijn op mensen ouder dan 25 jaar. Rond die leeftijd is de ontwikkeling van de hersenen afgerond. Dat wil echter niet zeggen dat daarmee nieuwgroei in de hersenen niet meer mogelijk is. Uit het literatuuronderzoek blijkt dat daarvoor geen leeftijdsgrens bestaat. Ook de andere factoren die een rol spelen in het herstel, zoals de wijze waarop het zenuwstelsel prikkels verwerkt, het belang van motivatie, de familiebetrokkenheid en de wijze waarop leerprocessen verlopen zijn in essentie niet anders bij volwassenen dan bij kinderen en jongeren. Verondersteld kan wél worden dat, naarmate iemand ouder wordt, de herstelmechanismen trager en moeizamer zullen verlopen. Het is op grond van dit onderzoek helemaal niet te zeggen of, en zo ja op welke leeftijd de herstelcapaciteit zodanig is afgenomen dat het toepassen van een VIN-programma in geen enkel geval meer zinvol is. Vermoedelijk is dat ook nooit uitsluitend leeftijdsafhankelijk. Ook factoren als de betrokkenheid van de familie, de premorbide persoonlijkheid of de aanwezigheid van andere letsels spelen daarbij een belangrijke rol.

Omdat de oorzaak van hersenletsel sterk samenhangt met leeftijd en de uitkomsten van dit onderzoek voornamelijk gebaseerd zijn op het herstelverloop van mensen met een traumatisch letsel ten gevolge van een verkeersongeval, wordt er voor gekozen de conclusies vooralsnog slechts van toepassing te verklaren op mensen onder de 50 jaar.

1.10 Discussie en algehele conclusie

Dit onderzoeksproject is van groot belang geweest om inzicht te krijgen in de omvang en aard van de problematiek van jonge mensen die meer dan één maand na het oplopen van ernstig hersenletsel nog steeds in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren. Niet alleen in Nederland maar ook internationaal zal met belangstelling kennis worden genomen van de uitkomsten.

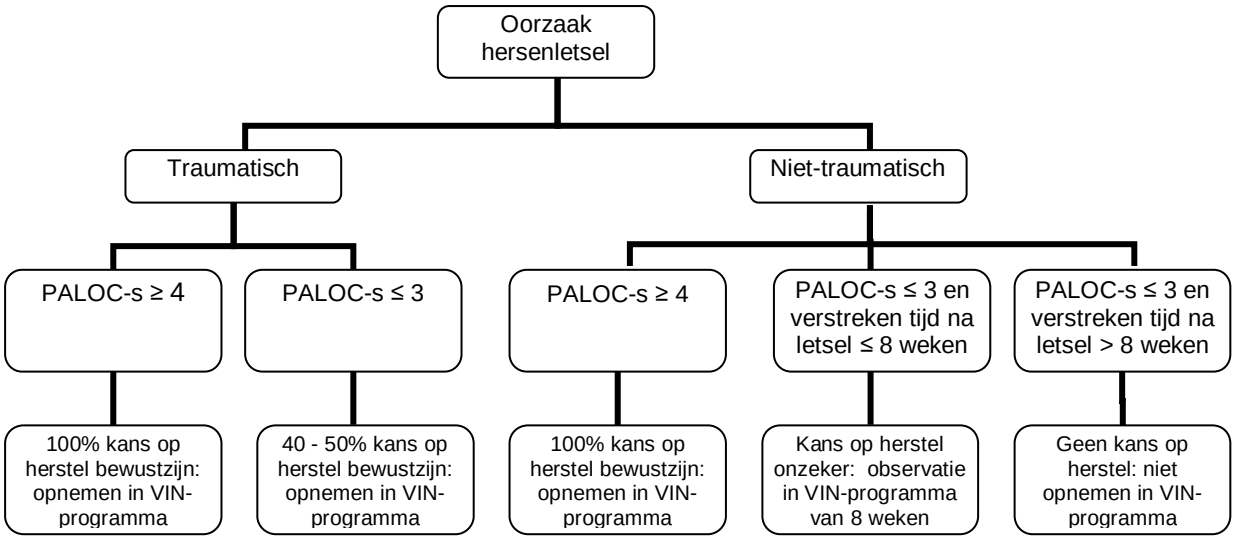
Ondanks dat een gecontroleerd gerandomiseerd prospectief onderzoek niet uitvoerbaar was en een retrospectief vergelijkend statusonderzoek strandde op een onvoldoende aantal patiënten in de controlegroep, is het toch mogelijk de onderzoeksvraag te beantwoorden op basis van de overige deelonderzoeken. Omdat het daarbij gaat om een groot aantal bouwstenen, die tezamen de benodigde informatie leveren, zijn de conclusies niet in één oogopslag te zien. Tevens zijn er, aanvullend op de conclusies over het nut van het VIN-programma, conclusies te trekken die van belang zijn voor de zorg van mensen met ernstig hersenletsel én voor hun familie.

Niet in alle gevallen was het mogelijk om zekere antwoorden op de vraagstelling te verkrijgen. Dat is in dit rapport op meerdere plaatsen aangegeven. Veelal is er sprake van een grote mate van waarschijnlijkheid of van waarschijnlijkheid. De zekerheid waarmee conclusies worden getrokken wordt groter naarmate meerdere resultaten systematisch in dezelfde richting wijzen. Dat gegeven vormt het uitgangspunt bij het verwoorden van de conclusies.

De conclusie is gerechtvaardigd dat het VIN-programma een positief effect heeft op het herstel van een groot deel van de patiënten die in de post-acute fase na ernstig hersenletsel in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren. Het is aannemelijk dat het VIN-programma in twee op de drie patiënten bijdraagt aan herstel van het bewustzijn en de mogelijkheden om te participeren in de maatschappij en de ervaren kwaliteit van leven. Voor één op de drie patiënten heeft het geen zin een dergelijk programma toe te passen.
De begeleiding die de familie heeft ontvangen is effectief voor het leren omgaan met en accepteren van de ontstane situatie.

Voor een groot deel van de patiënten is met behulp van de PALOC-s en fysiologische maten vast te stellen of er mogelijkheden tot herstel van het bewustzijn aanwezig zijn.

Op basis van de uikomsten van dit onderzoek is het mogelijk aan de hand van een stroomdiagram tot besluitvorming te komen met betrekking tot opname in het VIN-programma (zie figuur 1).



Figuur 1. Stroomdiagram voor besluitvorming tot opname in VIN-programma

Bovenstaande samenvattend kan worden geconcludeerd dat toepassing van het VIN-programma gerechtvaardigd is omdat:

- ***het herstelvermogen van de hersenen (neuroplasticiteit en neurogenese) groter is dan voorheen werd aangenomen;***
- ***een groter percentage patiënten dan op basis van internationale cijfers verwacht, herstel van het bewustzijn hebben doorgemaakt;***
- ***er prognostische factoren beschikbaar zijn, die het herstel van het bewustzijn voorspellen;***
- ***de kwaliteit van leven zoals door herstelde patiënten zelf ingeschat relatief hoog is en zeker waardevol genoemd kan worden;***
- ***familieleden/naasten doorgaans zeer tevreden zijn over de behandeling en de begeleiding.***

In de volgende paragraaf wordt de algemene conclusie in onderdelen uitgewerkt, waarna dit hoofdstuk wordt afgesloten met aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling en voor het verrichten van nader onderzoek.

2. Conclusies

1. De inzichten in de herstelmogelijkheden van de hersenen zijn de afgelopen tien jaar ingrijpend veranderd. Inmiddels is aangetoond dat het herstelvermogen groot kan zijn en dat de omgeving, in de breedste zin van het woord, een grote rol speelt in het op gang brengen van het herstelproces en in de wijze waarop dat verloopt. Dit geldt in ieder geval voor kinderen en jongeren en zeer waarschijnlijk ook voor volwassenen.
2. De opvattingen over de waarde van het leven van mensen met ernstig hersenletsel lopen internationaal sterk uiteen. Vooral ten aanzien van het wel of niet behandelen van mensen in een vegetatieve toestand wordt verschillend gedacht.
3. Er zijn veel organisatorische en methodologische problemen bij het uitvoeren van een gecontroleerd, gerandomiseerd prospectief multicenter effectonderzoek naar complexe, multidisciplinaire revalidatiebehandelingen voor mensen met ernstig hersenletsel.
4. Het is wereldwijd nog niet gelukt aan te tonen dat een behandelprogramma als het VIN-programma daadwerkelijk effectief is, onder andere vanwege de methodologische eisen die worden gesteld aan gezondheidszorgonderzoek en vanwege de ethische problematiek dat patiënten in dit geval zelf geen toestemming kunnen geven om aan een dergelijk onderzoek mee te doen. Ook dit onderzoek levert geen evidence based bewijs op.
5. Het controlegroeponderzoek, dat in extremis aan het onderzoeksprotocol is toegevoegd in een poging om een vergelijking te kunnen maken tussen in het VIN-programma behandelde patiënten en niet als zodanige behandelde patiënten, heeft niet tot het gewenste resultaat geleid. Doordat er in Nederland slechts 12 patiënten bleken te zijn die in aanmerking kwamen voor deelname aan de controlegroep, waar er 90 gewenst waren om een groot effect te kunnen

aantonen en er zeker 30 noodzakelijk waren om met enige zekerheid uitspraken te kunnen doen, moest dit deelonderzoek worden afgebroken.

6. Er zijn in Nederland ieder jaar 20 á 25 jeugdigen tussen 2 en 25 jaar die een maand na het oplopen van een ernstig hersenletsel nog in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeren. Dat is veel minder dan op grond van incidentie- en prevalentiegegevens over mensen met ernstig letsel verwacht werd.
7. Voorafgaand aan behandeling van welke aard dan ook is een zorgvuldige diagnostiek van het bewustzijnsniveau noodzakelijk. Dit moet uitgevoerd worden door deskundige en ervaren mensen met adequate middelen. De Post-Acute Bewustzijns-schaal (PALOC-s: Post-Acute Level Of Consciousness scale), die in dit onderzoeksproject is ontwikkeld en onderzocht op betrouwbaarheid, validiteit en responsiviteit, is daarvoor een goed instrument. De PALOC-s dient bij voorkeur te worden gescoord na uitvoering van het onderzoeksprotocol van de Western Neuro Sensory Stimulation Profile (WNSSP).
8. Ook het herstelverloop kan gevolgd worden met behulp van de PALOC-s. Daarbij dient minimaal eens in de twee weken een onderzoek plaats te vinden.
9. Het bewustzijnsniveau bij de start van het VIN-programma blijkt een belangrijke voorspellende waarde te hebben voor het herstel van patiënten tot bewustzijn en voor de functionele toestand na enkele jaren. Het is mogelijk om in een vroeg stadium van de post-acute fase op grond van systematische observatie van het feitelijk gedrag patiënten die een geringe kans hebben op herstel van het bewustzijn (PALOC-s scores: 1-3) te onderscheiden van patiënten die een grote kans hebben snel te herstellen of waarbij het herstel naar alle waarschijnlijkheid wel optreedt, maar betrekkelijk langzaam (PALOC-s scores: 4-6).
10. Uit het neurofysiologisch onderzoek blijkt dat het toedienen van prikkels bij mensen in een vegetatieve of laagbewuste toestand leidt tot uiteenlopende activiteit in de hersenen, waarbij niveau en aard van de reactiviteit in relatie staan tot de mogelijkheden voor herstel van het bewustzijnsniveau.
11. De eerste resultaten met betrekking tot de voorspellende waarde van de Mismatch Negativity (MMN) bij patiënten in een vegetatieve toestand, bij wie de PALOC-s geen duidelijkheid kan geven, zijn veelbelovend. Nader onderzoek is noodzakelijk.
12. Ongeveer driekwart van de patiënten laat in de loop van het VIN-programma een verbetering van de bewustzijnstoestand zien. Tweederde van de patiënten kan uiteindelijk in een ‘regulier’ revalidatieprogramma opgenomen worden. Dat is twee keer zoveel dan verwacht werd op grond van de in de literatuur aangegeven kansen op herstel.
13. Meer dan de helft van de patiënten die bij bewustzijn komen functioneren op lange termijn geheel of gedeeltelijk zelfstandig.
14. Hoe eerder na het opgelopen letsel een patiënt in behandeling wordt genomen, hoe groter de kans op herstel.
15. Op lange termijn (> 5 jaar) is van degenen die bij ontslag uit het VIN-programma in een vegetatieve toestand verkeerden nog slechts een klein aantal mensen in leven.
16. Patiënten met een niet-traumatisch hersenletsel hebben veel minder kans op herstel tot bewustzijn dan patiënten met een traumatisch hersenletsel. De kans dat iemand met een niet-traumatisch letsel en een PALOC-s score van 2 of 3 alsnog bij bewustzijn komt is zo goed als nul. Voor deze patiënten heeft het VIN-programma geen effect met betrekking tot verbetering van het bewustzijnsniveau.
17. Uit het onderzoek naar de ervaren kwaliteit van leven blijkt dat de patiënten die in staat zijn de vragenlijsten in te vullen, een ruime voldoende scoren (7,5 op een schaal van 10) op een vragenlijst over de ervaren kwaliteit van leven. Familieleden ervaren de kwaliteit van leven van hun familielid met hersenletsel aanmerkelijk lager (6 op een schaal van 10). Dit beeld is te vergelijken met bevindingen bij mensen met andere ernstige ziektebeelden.
18. Familieleden zijn over het algemeen tevreden tot zeer tevreden over de behandeling van de patiënt en over de begeleiding die zij zelf hebben ontvangen.
19. De in de literatuur verwoorde begrippen ‘Vegetatieve Toestand’ en ‘Laagbewuste Toestand’ zijn minder eenduidig dan verwacht, zoals blijkt uit de scores op de PALOC-s.

3. Aanbevelingen

1. Iedere patiënt met ernstig hersenletsel, die niet meer afhankelijk is van de zorg op Intensive Care, maar nog steeds in een vegetatieve of laagbewuste toestand verkeert, dient de kans te krijgen direct opgenomen te worden in een VIN-programma, dat volgens een aantal standaarden is opgezet. Dit geldt zowel voor jeugdigen als voor volwassenen tot 50 jaar. Er dient daarbij eerst ingeschat te worden hoe groot de kans op herstel is. Mensen met een niet-traumatisch hersenletsel, die op de PALOC-s een score behalen van 3 of lager komen niet voor opname in een VIN-programma in aanmerking.
2. Het vaststellen van het bewustzijnsniveau in de post-acute fase dient te gebeuren met de PALOC-s, die

in dit onderzoek is ontwikkeld en gebleken is betrouwbaar en valide te zijn. De in de acute fase veel gebruikte Glasgow Coma Scale is voor het vaststellen van het bewustzijnsniveau in deze fase niet geschikt.

3. Het inschatten van de kans op herstel dient te geschieden aan de hand van de score op de PALOC-s bij uitvoering van het onderzoeksprotocol van de WNNSP, in combinatie met onderzoek naar de aanwezigheid van de Mismatch Negativity in het EEG bij toepassing van een odd-ball paradigma.
4. Voor het vaststellen van het lange termijn niveau van functioneren van mensen met ernstig hersenletsel dient de Disability Rating Scale te worden gebruikt.
5. Uitvoering van een VIN-programma dient plaats te vinden in een daartoe gespecialiseerde revalidatie-instelling, waar zowel de ruimtelijke voorzieningen als de organisatorische en personele kwaliteiten gericht zijn op de aanwezige problematiek. Adequate scholing van medewerkers is noodzakelijk.
6. Een VIN-programma dient zoveel mogelijk te worden uitgevoerd met actieve betrokkenheid en deelname van naaste familieleden. Zij zijn zowel onderwerp van behandeling, als uitvoerders. Dit vergt bijzondere begeleidende kwaliteiten van alle behandelaars.
7. Verspreid over Nederland dienen behandelmogelijkheden gecreëerd te worden. Geschat wordt dat er, bij een gemiddelde behandelduur van 4 maanden, 8-10 opnameplaatsen voor kinderen en jongeren (tot 25 jaar) en 15-20 plaatsen voor volwassenen tot 50 jaar noodzakelijk zijn. Gezien de benodigde specialistische kennis en de specifieke organisatie is een redelijke omvang per instelling noodzakelijk.
8. Mede gelet op bereikbaarheid voor de familie lijkt het voldoende als er twee instellingen in Nederland zijn (noord en zuid van de grote rivieren), waar een VIN-programma wordt aangeboden, zowel gericht op kinderen en jongeren als op volwassenen. Wel is een ruimtelijke scheiding tussen jeugdigen (kinderen en jongeren) en volwassenen noodzakelijk, gezien het belang dat wordt gehecht aan de verblijfsomgeving voor de beleving van familieleden en, bij optredend herstel van het bewustzijn, ook voor de patiënt zelf.
9. Revalidatiecentra zijn het meest geschikt om een dergelijk programma te bieden. Ten eerste vanwege de daar aanwezige kennis, de herstelgerichte behandelprincipes die standaard worden gehanteerd en de benodigde multidisciplinaire behandelinzet. Ten tweede omdat het grootste deel van de patiënten uiteindelijk in aanmerking komt voor reguliere revalidatie, zodat de overgang voor hen zo klein mogelijk zal zijn. Ten derde vanwege de mogelijkheid tot de noodzakelijke actieve betrokkenheid van naaste familieleden.
10. Een gewenste situatie van zorgketens, zoals dit ook is georganiseerd rond de behandeling van mensen met een CVA, is gezien het geringe aantal patiënten niet mogelijk. Wel is het noodzakelijk om vanuit de behandelinstellingen korte communicatielijnen te onderhouden met de verwijzende ziekenhuizen (met name de academische centra).
11. Voor patiënten die geen herstel laten zien binnen twee maanden na de start van een VIN-programma is een vervolgplaats in een verpleeghuis of, in het geval van kinderen, soms ook in een instelling voor verstandelijk gehandicapten geïndiceerd. Een dergelijke plaatsing dient snel uitgevoerd te kunnen worden (binnen enkele weken). Ook daarvoor zijn korte communicatielijnen van belang.
12. Het is noodzakelijk dat vanuit het VIN-behandelteam nauw wordt samengewerkt met diverse medisch specialisten uit een topziekenhuis (o.a. neurologie, neurochirurgie, kindergeneeskunde, interne geneeskunde, orthopedie) en met specialisten uit de vervolgzorg (verpleeghuisgeneeskunde, psychiatrie, neuropsychologie, eerstelijnszorg, thuiszorg).
13. Nader onderzoek is noodzakelijk naar de mogelijkheden die de Mismatch Negativity kan bieden om in een heel vroeg stadium van de vegetatieve toestand herstel van het bewustzijn te voorspellen.
14. Nader onderzoek is gewenst naar de mogelijkheid om met behulp van autonome fysiologische maten (hartslagvariabiliteit en huidgeleiding) de wijze van prikkelverwerking door patiënten vast te stellen. Dit kan van invloed zijn op de wijze waarop de behandeling concreet dient plaats te vinden.
15. Nader onderzoek, met gebruikmaking van de PALOC-s, is noodzakelijk naar de waarde en de invulling van de begrippen “Vegetatieve Toestand” en “Laagbewuste Toestand” als twee te onderscheiden bewustzijnstoestanden.
16. Nader onderzoek naar het effect van het VIN-programma is zeer wenselijk, mits methodologisch uitvoerbaar. Daarbij dient ook nader onderzocht te worden wat de betekenis is van neurofysiologische indices voor het toepassen van diverse onderdelen van het behandelprogramma. De best denkbare opzet voor een dergelijk onderzoek is een longitudinaal Europees multicenter onderzoek met toevoeging van een controlegroep.

Bijlage 1: Beschrijving van het programma: "Vroege intensieve neurorevalidatie van kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand na ernstig hersenletsel" (*Versie Klinisch Revalidatie Team unit 6, 2005*)

Indicatiecriteria

Over het algemeen vinden herstelprocessen vooral plaats in de eerste maanden na trauma. Dat betekent dat er de grootste kans op herstel is, als er in een zo vroeg mogelijk stadium behandeld kan worden. Om die reden is ervoor gekozen kinderen en jongeren van 0 tot 25 jaar te behandelen die ten gevolge van uitwendig of inwendig trauma een dusdanige hersenbeschadiging hebben opgelopen dat zij langdurig in een vegetatieve / laagbewuste toestand verkeren. Daarnaast gelden de volgende criteria voor opname:

- De patiënt dient medisch stabiel te zijn, d.w.z. dat:
  - de revalidant voor de basale lichaamsfuncties niet afhankelijk is van apparatuur
  - er geen intraveneuze (via infuus) toediening van voeding en/of medicatie is
  - de revalidant geen extra zuurstof nodig heeft.
- Voor kinderen/jongeren met een traumatisch hersenletsel mag het ontstaan van het hersenletsel niet langer dan 6 maanden geleden zijn.
- Voor kinderen/jongeren met een hersenletsel t.g.v. een anoxie mag het ontstaan van het letsel niet langer dan 3 maanden geleden zijn. Zij komen in aanmerking voor een observatie-aanvraag.

Revalidatiecentrum Leijpark heeft een klinische revalidatiefunctie voor kinderen en jongeren uit de provincie Noord-Brabant (en Zeeland). Voor deze vorm van Vroege Intensieve Neurorevalidatie heeft het revalidatiecentrum een bovenregionale functie, d.w.z. dat ook kinderen en jongeren uit andere regio's (en België) daarvoor in aanmerking kunnen komen.

Behandelprogramma

Het behandelprogramma heeft in principe een standaardduur van 14 weken: 2 weken observatie en 12 weken behandeling, waarbij halverwege een evaluatie plaatsvindt.
Het behandelprogramma stopt als een revalidant geen of zeer minimale vooruitgang heeft laten zien in de afgesproken periode of op ieder moment dat hij/zij een vooruitgang laat zien die een indicatie is voor reguliere revalidatiebehandeling (in eigen regio).

Doelstelling:

Er worden in het behandelprogramma een vijftal doelen nagestreefd, te weten:

- Het optimaliseren van de fysieke toestand
- Het uitlokken van bewegingsmogelijkheden
- Het stimuleren van bewustzijnstoestand naar alertheid
- Het op gang brengen van de communicatie
- Het begeleiden van familie en zo mogelijk de revalidant naar 'acceptatie' van de eindtoestand

Opzet

Het programma bestaat uit vijf onderdelen:

- Het op peil brengen en houden van basale vegetatieve functies. Veelal betekent dit dat er veel aandacht van de revalidatieverpleegkundigen moet uitgaan naar:
  - de voedingstoestand van de revalidant, in verband met een verhoogde verbranding van voedingsstoffen (opheffen van ondervoeding)
  - de toestand van de huid in verband met (het risico op) decubitus en aanwezigheid van contracturen
  - de longfunctie in verband met bij het trauma opgelopen longfunctiestoornissen of met een verminderde ademhaling
  - het tegengaan of bestrijden van diverse infecties.

- Gestreefd wordt naar het verwijderen van diverse technische hulpmiddelen als een tracheacanule en een blaaskatheter in verband met mogelijk optredende complicaties.
- Het aanbieden van een omgeving, met een gestructureerd dagritme en wisselende activiteiten, die samen zorgen voor een zo gewoon mogelijk leefpatroon. In deze leefomgeving bevinden zich allerlei verschillende mensen (revalidanten, verpleegkundigen, behandelaars, familieleden), in een levendige, min of meer huiselijke sfeer. De revalidant wordt zoveel mogelijk in deze leefomgeving betrokken (bij voorkeur gemobiliseerd in een rolstoel). In deze opzet past ook dat zo mogelijk kinderen/jongeren af en toe, dan wel regelmatig in het weekeinde naar huis gaan (uiteraard indien een goede verzorging is gegarandeerd), dan wel dat de naaste familie veel op bezoek komt.
- Het aanbieden van diverse paramedische behandelingen. Hieronder wordt verstaan fysiotherapie, ergotherapie en (indien geïndiceerd) logopedie. De *fysiotherapeut* richt zich met name op het normaliseren van de tonus, zodat op termijn afwijkende bewegingspatronen en -beperkingen geminimaliseerd worden. Daarnaast worden gerichte motorische reacties intensief gestimuleerd. Fysiotherapie vindt op iedere werkdag plaats tenzij anders geïndiceerd. *Ergotherapeutische* behandeling (3x per week) richt zich op het tegengaan van beperkingen in arm-/handfunctie, het bevorderen van diverse cognitieve processen, het verticaliseren en het verzorgen van diverse voorzieningen (b.v. rolstoelaanpassingen, spalken, aangepast bestek). Aan alle betrokkenen (inclusief de familie) worden hanteringsadviezen gegeven, zodat de kans op het aanleren van verkeerde bewegingen zo klein mogelijk wordt gehouden. *Logopedische* behandeling (3x per week) omvat het normaliseren van de sensibiliteit en orale reflexactiviteit in het mondgebied, advisering ten aanzien van de mondverzorging en indien mogelijk het bieden van eet- en drinkbegeleiding. Daarnaast houdt de logopedist zich bezig met zoeken naar mogelijkheden op het communicatieve vlak.
- Het stimuleringsprogramma. Hieronder moet worden verstaan het aanbieden van zintuiglijke en/of cognitieve prikkels op een systematische wijze. Ieder stimuleringsprogramma wordt individueel opgesteld. De keuze voor het aanbieden van zintuiglijke en/of cognitieve prikkels is afhankelijk van de bewustzijnstoestand van de revalidant op dat moment.
- Intensieve begeleiding van de directe familieleden (ouders, broers, zussen, partners). Deze begeleiding bestaat o.a. uit het geven van voorlichting, het begeleiden van verwerkingsprocessen en het begeleiden naar het vervolgtraject. Voorafgaand aan opname wordt de familie uitgenodigd door de maatschappelijk werkende voor het geven van informatie en een rondleiding op de afdeling. Na opname vindt er een uitgebreid gesprek plaats met de psycholoog met als doel de familie zoveel mogelijk inzicht te geven in de werking van de hersenen, de wijze waarop deze werking verstoord kan raken en de wijze waarop dat bij hun familielid mogelijk is gebeurd. Tevens komen doelstellingen en beperkingen van de behandeling, de behandeltermijnen en de perspectieven (bij zowel positief als negatief resultaat) en de verwachtingen van de familie zelf aan bod. Binnen deze behandeling is er ook de mogelijkheid om broertje(s) en/of zusje(s) te begeleiden. Gedurende de behandeling vinden er regelmatig gesprekken plaats tussen behandelaars en familie over de voortgang van het behandelproces.
  Daarnaast wordt de mogelijkheid geboden aan familieleden om een volledige dag deel te nemen aan het programma zoals de revalidant dat geboden wordt (zogenaamde meeloopdag). Ook is er de mogelijkheid om bij iedere behandelingsvorm gemiddeld 1x per week mee te kijken.

Dagelijkse structuur van het programma

Diverse onderzoeken hebben aangetoond dat het aanbieden van een prikkelrijke omgeving gedurende twee uur per dag evenveel effect heeft als het continu (24 uur) aanbieden van een prikkelrijke omgeving. Ook uit ervaring is gebleken dat het van groot belang is een goede balans te vinden tussen het bieden van stimuleringen en het bieden van rust. Binnen het behandelprogramma heeft dit ertoe geleid dat het dagprogramma van de revalidant is opgebouwd uit gemiddeld vijf stimuleringsmomenten van dertig minuten per dag.

Vanuit verschillende beweegredenen (betrokkenheid familie, belasting revalidant, nastreven normaal leefpatroon, e.d.) is ervoor gekozen om bezoektijden op de afdeling te structureren. Dit betekent in de praktijk dat bezoektijden zijn van 10.00 - 12.00 uur, van 15.00 - 17.00 uur en van 18.30 uur - 20.00 uur. Van 13.00 tot 15.00 uur rusten de revalidanten (op eigen kamer, in bed). Uitsluitend in specifieke gevallen kan er van deze bezoektijden afgeweken worden.

Beschrijving behandelperiode

- Reguliere opname.
  De reguliere opnameperiode is onder te verdelen in drie fasen:
  - De observatieperiode:
    Deze omvat de eerste twee weken na opname. Gedurende deze periode worden de paramedische behandelingen gestart, vindt er een gemeenschappelijk onderzoek van de revalidant plaats met alle betrokken behandelaars, worden behandeldoelen per discipline opgesteld, vindt er een video-opname plaats om de toestand bij aanvang programma vast te leggen & wordt een WNSSP afgenomen (dit is een observatielijst speciaal ontwikkeld voor deze doelgroep waarin de verschillende relevante gebieden in kaart worden gebracht). De observatieperiode wordt afgesloten met een observatiebespreking waarin de behandeldoelen van de verschillende disciplines worden omgezet in een algeheel behandelplan. Dit behandelplan wordt vervolgens met familie besproken door de arts.
  - Behandelperiode 1:
    Bij aanvang van deze periode wordt het stimuleringsprogramma gestart. Het programma wordt na zes weken geëvalueerd tenzij er eerder aanleiding toe is. Tevens wordt dan weer een video-opname gemaakt om het klinisch beeld vast te leggen. Na ieder stimuleringsmoment wordt er schriftelijk vastgelegd wat er gedaan is en hoe de revalidant hierop gereageerd heeft. Om gedurende deze periode de (mogelijke) ontwikkeling te volgen wordt tweewekelijks de WNSSP herhaald. Deze periode wordt afgesloten met een planbespreking waarvoor iedere behandelaar een rapportage schrijft. Ook deze gegevens worden met de familie besproken door de arts.
  - Behandelperiode 2:
    In deze periode wordt het stimuleringsprogramma voortgezet op een overeenkomstige wijze als in behandelperiode 1. Mogelijk wordt er gedurende deze behandelperiode tevens aandacht besteed aan het aanmelden bij een vervolgtraject. Ook deze periode wordt afgesloten met een planbespreking (eindbespreking) en wordt er door de verschillende behandelaars een rapportage c.q. eindverslag geschreven. Daarnaast wordt de situatie bij einde programma vastgelegd middels een video-opname. Bij beëindiging van het programma wordt zo spoedig mogelijk overgegaan tot overplaatsing naar het vervolgtraject.
- Observatie-opname
  Bij een hersenletsel als gevolg van anoxie (zuurstofgebrek) verloopt de behandelperiode afwijkend. Hierin worden de eerste twee weken na opname eveneens besteed aan observatie. De zes weken daaropvolgend worden besteed aan behandeling. Een eindbespreking vindt plaats in week negen na opname. Begin week tien is er sprake van ontslag uit het RCL naar instelling van herkomst (ziekenhuis). In geval van een observatie opname is er altijd sprake van een terugplaatsgarantie naar de instelling van herkomst.

Afronding / ontslag

Tijdens de eindbespreking van zowel de reguliere opname als de observatie-opname kan besloten worden tot drie vormen van vervolgtraject:
Indien de revalidant geen of minimale vooruitgang heeft laten zien gedurende de gehele behandelperiode wordt besloten tot stopzetten van het stimuleringsprogramma en ontslag uit het RCL; aanmelding en begeleiding naar het vervolgtraject zal samen met familie uitgevoerd worden.
Indien de revalidant bij einde behandelperiode of eerder in die mate vooruitgang heeft laten zien dat revalidatie (in eigen regio) geïndiceerd is, zal aanmelding voor vervolgbehandeling plaatsvinden. Wanneer de revalidant afkomstig is uit de regio Noord-Brabant, wordt de klinische behandeling voortgezet binnen het RCL.
Indien een revalidant wel vooruitgang heeft laten zien gedurende de behandelperiode maar deze onvoldoende is voor een revalidatie-indicatie kan duur van de behandelperiode verlengd worden, eventueel met specifieke behandeldoelen.

Bijlage 2: Overzicht Fondsen en financiering

De volgende instanties hebben een bijdrage geleverd aan de financiering van dit onderzoeksproject:

· Stichting Centraal Fonds RVVZ	€ 226.890
· Johanna KinderFonds	€ 113.445
· Stichting Bio-Kinderrevalidatie	€ 90.756
· CZ Groep Zorgverzekeringen Fonds Vrijwillige Verzekering	€ 45.378
· Zorgverzekeraar VGZ Fonds Vrijwillige Verzekering	€ 45.378
· Zorg en Zekerheid	€ 45.378
· Hersenstichting Nederland	€ 22.689
· Daarnaast is een bedrag aan eenmalige giften ontvangen	€ 18.286

Voor de uitvoering van het controlegroeponderzoek zijn in 2004 de volgende bijdragen ontvangen:

· Zorgverzekeraars gezamenlijk	€ 16.000
· Johanna KinderFonds	€ 5.000
· Stichting Bio-Kinderrevalidatie	€ 5.000
· CharlotteFonds	€ 5.000
· Hersenstichting Nederland	€ 43.500

Teneinde het de projectleider mogelijk te maken de onderzoeksaanvraag voor te bereiden en om de rapportage af te ronden in de vorm van een promotie heeft dhr. C.Gerritsen substantieel bijgedragen.

Bijlage 3: Overzicht afstudeerscripties

1. Bartray, V. L. M. (2003). *Copingstijlen van ouders en gedragsproblemen bij kinderen en jongeren met ernstig niet-aangeboren hersenletsel*. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen.

2. Bitter, W. (2004). *Traumatisch hersenletsel en fysiologische reactiviteit*. Tilburg: Universiteit van Tilburg.

3. Chin-A-Pauw, S. T. (2004) *Evoked potentials bij kinderen en jongeren in een vegetatieve en laagbewuste toestand na ernstig niet-aangeboren hersenletsel.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.

4. Heutink, M. (2004). *Heart rate variability during the recovery from a vegetative or low awareness state to consciousness after severe traumatic brain injury in children and young adults*. Tilburg: Tilburg University.

5. Joosten, E. R. M. (in druk). *Betrouwbaarheidsanalyse en validiteitsanalyse van de Hoensbroeckse Beperkingenschaal voor Hersenletsel (HBSH), aangepast aan kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand als gevolg van traumatisch hersenletsel.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.

6. Kessels, H. H. L. M. (2002). *Cognitieve outcome bij kinderen en adolescenten met ernstig traumatisch hersenletsel.* Katholieke Universiteit Nijmegen, Nijmegen.

7. Kuypers, N. (2002). *Neuropsychological variables predicting independent daily life functioning and competence experience after severe brain injury.* Nijmegen: University of Nijmegen (KUN).

8. Melisse, S. A. (2001). *Fysiologische reacties op auditieve prikkels bij kinderen en jongeren in een verlaagde bewustzijnstoestand*. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen.

9. Peeters, G. A. M. (2002). *Bewegingen als prognostische variabele voor het mogelijke herstel van bewustzijn bij kinderen en jongeren in vegetatieve en laagbewuste toestand*. Tilburg: Universiteit van Tilburg.

10. Schuttelaars, Y. J. M. (2001). *Een onderzoek naar een intensief revalidatieprogramma bij kinderen en jongeren in een vegetatieve of laag bewuste toestand als gevolg van een niet-aangeboren hersenletsel*. Tilburg: Katholieke Universiteit Brabant.

11. van Sluijs-Boer, A. (2004). *Kwaliteit van leven-schaal voor personen met niet-aangeboren hersenletsel: een valideringsonderzoek*. Tilburg: Universiteit van Tilburg.

12. Smeets, J. (2004). *Het verband tussen kwaliteit van leven en ernst van hersenletsel ervaren door de naastbetrokkenen. Een onderzoek over jonge mensen met een ernstig hersenletsel*. Nijmegen: Radboud Universiteit Nijmegen.

13. Timmerman, R.B.W. (2004). *Lange- termijn outcome na toepassing van het behandelprogramma intensieve neurorevalidatie bij kinderen met bewustzijnsstoornissen na hersenletsel.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.

14. Wiel, M. (2004). *Onderzoek naar de betrouwbaarheid en validiteit van een indeling ter beoordeling van het bewustzijnsniveau van patiënten met een bewustzijnstoornis in de post-acute fase na niet-aangeboren hersenletsel.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.

15. Wijers, M. (in druk). *De psychometrische kwaliteiten van de Post-Acute Level Of Consciousness scale (PALOC-s). Een schaal om het bewustzijnsniveau te meten.* Tilburg: Universiteit van Tilburg.

Bijlage 4: Patiëntgegevens prospectief cohort

Ptn	Geslacht	Lft	Oorzaak	iGCS	T1	T2	T3	T4	Gegevens hersenletsel*	Letsel locatie (l=links/r=rechts)	P1	P2	DRS cat	GOSE	T5	Ontslagbe-stemmming
1	V	12,6	CVA-bloeding	4	44	64	27	140	Oedeem, diffuse zwelling, intraventriculaire bloeding(en), atrofie	L + r corticaal	3	6	-	-	-	Revalidatie-centrum
2	M	13,9	CVA-infarct	?	19	66	7	85	Uitgebreide infarcering	Met name occipitaal en groot deel hersenstam	-	7	-	-	-	Revalidatie-centrum
3	V	25,0	Verkeersongeval	4	14	40	1	62	Puntbloedingen en contusie, diffuse zwelling, basale cisternen verstreken	Met name r corticaal + cerebellair	6	8	6	5	4,6	Revalidatie-centrum
4	M	13,7	Verkeersongeval	2t	19	53	15	160	Diffuus axonaal letsel, stamcontusie, intraventriculair bloed, puntbloedingen	R subcorticaal + in de hersenstam Puntbloedingen hoog parietaal rechts	3	7	6	3	4,7	Revalidatie-centrum
5	M	1,6	Epilepsie	?	20	118	10	74	Hypoxie/anoxie, atrofie cerebellum	L + r subcorticaal en l + r corticaal	4	5	-	-	-	Naar huis
6	V	23,0	Explosie	5	28	64	18	78	Periorbitale bloeding, contusiehaard	L corticaal Contusiehaard l temporaal	6	7	7	5	4,6	Revalidatie-centrum
7	V	2,3	Bijna-verdrinking	?	5	38	22	42	Epileptische haarden, focale laesie(s)	L + r subcorticaal en l + r corticaal	2	5	-	-	-	Ziekenhuis
8	M	19,6	Verkeersongeval	2t	60	62	7	126	Diffuse witte stof laesie(s), diffuus kleine puntbloedingen	L + r subcorticaal en l + r corticaal	4	7	6	4	4,4	Revalidatie-centrum
9	M	1,9	Encefalitis	?	18	69	28	118	Infarcten en ischemie	Basale kernen (ischemie)	3	4	-	-	-	Naar huis
10	M	24,9	Verkeersongeval	6	16	42	11	76	Oedeem rechts parietaal en links parieto-frontaal	L + r corticaal	2	7	7	5	4,3	Revalidatie-centrum
11	M	17,8	Verkeersongeval	4t	25	40	14	71	Diffuse beschadiging, behoudens bloed in rechter temporaal hoorn. Contusiehaarden in mesencephalon en intraventriculaire bloeding rechts	L + r subcorticaal en l + r corticaal	3	7	6	5	4,2	Revalidatie-centrum
12	M	20,7	Verkeersongeval	8	23	69	5	133	Diffuse witte stof laesie(s), haemorrhagische kleine contusies o.a. mesencephalon	L + r subcorticaal	2	7	6	3	4,3	Revalidatie-centrum
13	M	17,5	Verkeersongeval	7	20	39	12	195	Hypoxie/anoxie, puntbloedingen, diffuse witte stof laesie(s), contusiehaarden	L corticaal + hersenstam	2	8	5	3	4,1	Revalidatie-centrum

Ptn = Patiënt; M = Man; V = Vrouw; Lft = leeftijd ttv letsel in jaren; iGCS = Glasgow Coma Scale score bij opname spoedeisende eerste hulp of IC; T1 = Dagen op IC; T2 = Aantal dagen voor opname RCL; T3 = Aantal dagen van aanmelding tot opname RCL; T4 = Aantal dagen in het VIN-programma; *Gebaseerd op ontslagbrieven ziekenhuis en vragenlijsten binnen het onderzoek; P1 = PALOC-s bij de eerste meting; P2 = PALOC-s bij de laatste meting; DRS cat = Disability Rating Scale categorieën (zie voor uitleg categorieën hoofdstuk prospectief cohort outcomeonderzoek); GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended; T5 = Tijd in jaren na letsel bij afname DRS en GOSE .

Ptn	Geslacht	Lft	Oorzaak	iGCS	T1	T2	T3	T4	Gegevens hersenletsel*	Letsel locatie (l=links/r=rechts)	P1	P2	DRS cat	GOSE	T5	Ontslagbe-bestemming
14	V	18,8	Verkeersongeval	5	11	31	14	182	Oedeem,, diffuse zwelling, puntbloedingen, contusiehaarden, diffuse witte stof laesie(s)	L + r subcorticaal en l + r corticaal	2	5	4	3	4,0	Verpleeghuis
15	V	25,0	Verkeersongeval	6	16	38	12	80	Diffuse zwelling, puntbloedingen, subarachnoïdale bloeding(en), contusiehaarden	R subcorticaal, l + r corticaal hersenstam	2	8	6	5	4,0	Revalidatie-centrum
16	V	4,4	Hartaandoening	5t	7	39	20	72	Hypoxie/anoxie	L + r subcorticaal (globus pallidus bdz)	5	8	-	-	-	Naar huis
17	M	18,6	Hartaandoening	?	?	75	55	68	?	L + r subcorticaal en l + r corticaal	2	2	-	-	-	Naar huis
18	M	25,5	Verkeersongeval	2t	26	59	14	118	Puntbloedingen, intraventriculaire bloeding(en), contusiehaarden	L + r subcorticaal en l + r corticaal	6	7	5	3	3,7	Revalidatie-centrum
19	V	23,5	Verkeersongeval	7	58	198	111	77	Oedeem, subarachnoïdale bloeding(en), atrofie en contusiehaarden	L + r subcorticaal en l + r corticaal	1	2	1	1	4,1	Ziekenhuis
20	M	21,1	Verkeersongeval	2t	58	57	21	119	Hypoxie/anoxie, oedeem, diffuse zwelling, hoge druk, contusiehaarden, focale laesie(s)	L + r subcorticaal en l + r corticaal	5	7	6	4	3,4	Revalidatie-centrum
21	V	18,6	Verkeersongeval	4	32	122	19	108	Oedeem, diffuse zwelling, hoge druk, puntbloedingen, subarachnoïdale bloeding(en), contusiehaarden, diffuse witte stof laesie(s)	L + r subcorticaal en hersenstam	2	2	4	3	3,8	Revalidatie-centrum
22	M	20,9	Verkeersongeval	5	17	79	53	34	Oedeem, diffuse zwelling, hoge druk, ischemie, puntbloedingen, contusiehaarden, focale laesie(s)	L subcorticaal	5	8	6	5	3,6	Revalidatie-centrum
23	M	17,5	Verkeersongeval	6	21	73	34	120	Diffuse zwelling, puntbloedingen, contusiehaarden	L + r corticaal	5	7	5	3	3,5	Revalidatie-centrum
24	M	19,9	Explosie	4	25	76	52	197	Diffuse zwelling, hoge druk, intracerebrale bloeding(en), contusiehaarden, intracraniële bloeding(en) frontaal	L + r subcorticaal, l + r corticaal en hersenstam	3	8	6	3	3,5	Verpleeghuis

Ptn = Patiënt; M = Man; V = Vrouw; Lft = leeftijd ttv letsel in jaren; iGCS = Glasgow Coma Scale score bij opname spoedeisende eerste hulp of IC; T1 = Dagen op IC; T2 = Aantal dagen voor opname RCL; T3 = Aantal dagen van aanmelding tot opname RCL; T4 = Aantal dagen in het VIN-programma; *Gebaseerd op ontslagbrieven ziekenhuis en vragenlijsten binnen het onderzoek; P1 = PALOC-s bij de eerste meting; P2 = PALOC-s bij de laatste meting; DRS cat = Disability Rating Scale categorieën (zie voor uitleg categorieën hoofdstuk prospectief cohort outcomeonderzoek); GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended; T5 = Tijd in jaren na letsel bij afname DRS en GOSE .

Ptn	Geslacht	Lft	Oorzaak	iGCS	T1	T2	T3	T4	Gegevens hersenletsel*	Letsel locatie (l=links/r=rechts)	P1	P2	DRS cat	GOSE	T5	Ontslagbe-bestemming
25	M	24,9	Verkeersongeval	2t	16	81	55	111	Subdurale bloeding links parietaal en rechts frontaal, open impressiefractuur rechts parieto-occipitaal, atrofie	L + r subcorticaal, l + r corticaal	3	2	1	1	3,4	Verpleeghuis
26	V	8,0	Verkeersongeval	4	42	77	34	160	Diffuse zwelling, hoge intracraniele druk intraventriculair, subarachnoïdale bloedingen	L + r subcorticaal en hersenstam	3	8	6	3	3,4	Revalidatie-centrum
27	V	3,5	Verkeersongeval	4	148	187	68	113	Hypoxie/anoxie, oedeem, diffuse zwelling, ischemie, infarcten, subdurale bloeding(en), contusiehaarden, atrofie	L subcoritcaal + l corticaal	2	2	3	2	3,6	Naar huis
28	V	2,1	Verkeersongeval	6	18	66	13	112	Oedeem, hoge druk, infarcten, intraventriculaire bloedingen, contusiehaarden, atrofie, focale laesie(s)	L + r subcorticaal, l + r corticaal en hersenstam	2	2	4	3	3,3	Naar huis
29	V	22,1	Meduloblastoom	--	0	57	21	70	Encephalopathie	? L + r subcorticaal, l + r corticaal	6	8	-	-	-	Revalidatie-centrum
30	M	5,5	Bijna-verdrinking	?	6	56	46	63	Hypoxie/anoxie, oedeem, ischemie, atrofie, diffuse witte stof laesie(s)	L + r subcorticaal en l + r corticaal (occipitaal)	3	2	-	-	-	Naar huis
31	M	17,6	Verkeersongeval	2t	72	80	28	139	Puntbloedingen, epidurale bloeding(en), diffuse witte stof laesie(s)	L + r subcorticaal, l + r corticaal en hersenstam	3	2	3	3	3,0	Verpleeghuis
32	M	6,0	Bijna-verdrinking	3t	8	56	28	83	Hypoxie/anoxie, diffuse witte stof laesie(s)	L + r subcorticaal, l + r corticaal	3	6	-	-	-	Revalidatie-centrum
33	M	20,8	Verkeersongeval	4	35	60	13	105	Puntbloedingen, intracerebrale bloeding(en), contusiehaarden, atrofie, diffuse witte stof laesie(s)	L + r subcorticaal en hersenstam	1	2	1	1	3,0	Verpleeghuis
34	M	15,4	Verkeersongeval	4	33	136	68	112	Diffuse zwelling, arachnoïdale bloedingen, puntbloedingen en contusiehaarden	R corticaal (frontaal, temporaal, parietaal)	2	5	4	3	2,9	Revalidatie-centrum
35	M	20,4	Verkeersongeval	5	28	69	35	82	?	?	5	7	6	4	2,9	Psychiatrie

Ptn = Patiënt; M = Man; V = Vrouw; Lft = leeftijd ttv letsel in jaren; iGCS = Glasgow Coma Scale score bij opname spoedeisende eerste hulp of IC; T1 = Dagen op ICU; T2 = Aantal dagen voor opname RCL; T3 = Aantal dagen van aanmelding tot opname RCL; T4 = Aantal dagen in het VIN-programma; *Gebaseerd op ontslagbrieven ziekenhuis en vragenlijsten binnen het onderzoek; P1 = PALOC-s de eerste meting; P2 = PALOC-s bij de laatste meting; DRS cat = Disability Rating Scale categorieën (zie voor uitleg categorieën hoofdstuk prospectief cohort outcomeonderzoek); GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended; T5 = Tijd na letsel bij afname DRS en GOSE in jaren.

Ptn	Geslacht	Lft	Oorzaak	iGCS	T1	T2	T3	T4	Gegevens hersenletsel*	Letsel locatie (l=links/r=rechts)	P1	P2	DRS cat	GOSE	T5	Ontslagbe-bestemming
36	M	5,8	Verkeersongeval	5	17	23	6	26	Puntbloedingen, diffuse witte stof laesie(s)	L + r subcorticaal	5	8	6	3	2,6	Naar huis
37	M	25,2	Verkeersongeval	4	65	64	34	77	Oedeem, diffuse zwelling, punt-bloedingen, diffuse witte stof laesie(s)	L + r corticaal	2	7	6	3	2,7	Revalidatie-centrum
38	M	8,4	CVA-bloeding	2t	33	81	52	119	Hoge druk, intraventriculaire bloeding(en), spontane intracerebrale bloeding, focale laesie(s)	L corticaal	3	7	-	-	-	Revalidatie-centrum
39	V	18,8	Verkeersongeval	2t	29	49	7	115	Oedeem, diffuse zwelling, hoge druk, ischemie	?	4	7	4	3	2,4	Revalidatie-centrum
40	M	17,5	Verkeersongeval	4	13	44	21	92	Oedeem, intraventriculaire bloeding(en), intracerebrale bloeding(en)	L subcorticaal en hersenstam	3	8	7	6	2,5	Revalidatie-centrum
41	M	21,8	Verkeersongeval	5	26	71	11	105	Diffuse zwelling, puntbloedingen, intraventriculaire bloeding(en), diffuus axonale schade, atrofie, focale laesie(s)	L corticaal en hersenstam	2	3	3	3	2,5	Naar huis
42	V	15,7	Verkeersongeval	4	30	60	8	99	Oedeem, subarachnoïdale bloeding(en), contusiehaarden	R subcorticaal en hersenstam	2	6	5	3	2,4	Revalidatie-centrum
43	M	17,2	Verkeersongeval	3	12	80	62	157	Oedeem, intraventriculaire bloeding(en) (bilateraal), puntbloedingen, grote bloeding in basale ganglia en rechts frontaal	L + r subcorticaal R corticaal (frrontaal)l	2	5	1	1	2,2	Naar huis
44	V	15,2	Sepsis	?	57	102	11	45	Hypoxie/anoxie, atrofie	L + r corticaal L + r subcorticaal	2	2	-	-	-	Ziekenhuis

Ptn = Patiënt; M = Man; V = Vrouw; Lft = leeftijd ttv letsel in jaren; iGCS = Glasgow Coma Scale score bij opname spoedeisende eerste hulp of IC; T1 = Dagen op IC; T2 = Aantal dagen voor opname RCL; T3 = Aantal dagen van aanmelding tot opname RCL; T4 = Aantal dagen in het VIN-programma; *Gebaseerd op ontslagbrieven ziekenhuis en vragenlijsten binnen het onderzoek; P1 = PALOC-s bij de eerste meting; P2 = PALOC-s bij de laatste meting; DRS cat = Disability Rating Scale categorieën (zie voor uitleg categorieën hoofdstuk prospectief cohort outcomeonderzoek); GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended; T5 = Tijd in jaren na letsel bij afname DRS en GOSE .