

Academiejaar 2015 - 2017

DE BESTE AMBULANTE METHODE VOOR HET BETROUWBAAR DIFFERENTIËREN TUSSEN UNRESPONSIVE WAKEFULNESS SYNDROME EN MINIMALLY CONSCIOUS STATE

Jonas **BOGAERT**

Prof. Dr. Katie Bouche
Prof. Dr. Guy Vanderstraeten

Masterproef voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding
tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

INHOUD

Abstract	2
Inleiding	4
Disorders of Consciousness (DOC).....	4
Coma Recovery Scale – Revised als gouden standaard?	5
Nieuwe technologieën, betrouwbare technologieën?	6
Methodologie	7
Resultaten.....	8
Elektro-encefalografie (EEG).....	8
Geëvoeerde en gebeurtenisgerelateerde potentialen (EP's en ERP's).....	19
Positron emissie tomografie (PET).....	20
Functionele beeldvorming door magnetische resonantie (fMRI).....	21
Andere technieken voor een betrouwbaardere differentiatie.....	24
Aanpassingen en beïnvloedende factoren voor de Coma Recovery Scale-Revised.....	25
Discussie	28
Referenties	31
Bijlagen	i

ABSTRACT

Unresponsive wakefulness syndrome (UWS) en Minimally conscious state (MCS) zijn twee stadia van bewustzijnsstoornissen na een initiële coma. Hoewel UWS kan evolueren naar MCS, wordt UWS permanent beschouwd na geruime tijd, afhankelijk van de etiologie. De differentiatie tussen beide heeft dus een grote impact op therapie en beleid en is daarom van groot belang. Momenteel wordt in de ambulante praktijk gebruik gemaakt van de Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) om beide bewustzijnsstoelstanden van elkaar te onderscheiden. Deze schaal is niet volledig betrouwbaar en daarom is er onderzoek naar betere methodes. Er is veel onderzoek naar het gebruik van beeldvorming in de diagnose waarbij elektro-encefalografie (EEG), positron emissie tomografie (PET) en functionele beeldvorming via magnetische resonantie (fMRI) het meest zijn bestudeerd. Minder onderzocht zijn gebeurtenisgerelateerde potentialen (ERP's), geëvoeerde potentialen (EP's) en transcraniële magnetische stimulatie (TMS). Ook probeert men patiënten te classificeren aan de hand van nieuwe meetschalen of probeert men de toepassing van CRS-R te verbeteren door te kijken naar de schommeling in de scores. Al deze methodes worden met de CRS-R vergeleken en men zoekt naar statistische verschillen tussen UWS en MCS verkregen via deze methodes. Aan de hand van literatuurstudie via de medische database PubMed werd nagegaan of deze methodes al op punt staan om de CRS-R te vervangen en werd kritisch gekeken naar de CRS-R zelf. Medische beeldvorming was inderdaad in staat om statistische verschillen aan te tonen tussen UWS en MCS, maar er werd slechts weinig onderzoek verricht naar de mogelijkheid om op basis van deze statistische significantie de patiënten met bewustzijnsstoornissen te differentiëren. Aan de hand van de verschillende parameters van EEG kon 78,4% van de patiënten geclassificeerd worden in het bewustzijnsniveau waartoe ze behoorden volgens CRS-R. Bij PET was dit 83-85% waarbij in één studie de variabiliteit van de corticale metabolismesnelheid (CMRglc) de beste differentiatiegraad had. Er kon aangetoond worden dat patiënten gediagnosticeerd als UWS toch in staat waren om via fMRI te communiceren. Na grondig hertesten konden van enkelen de diagnose herzien worden naar MCS. Voor de CRS-R bleken de scores afhankelijk van het tijdstip, van de aan-of afwezigheid van een mantelzorger en van de ervaring van de testafnemer. De nieuwere CRS-R/MS is een bijzonder interessante schaal omdat deze werkt zonder overlappende scores wat het geval is bij de CRS-R en omdat het een duidelijke cut-offwaarde van 8,34 heeft. Een andere verbetering die werd voorgesteld

is het gebruik van zelfverwijzende auditieve en visuele stimuli – zoals het horen van de eigen naam of het kijken in een spiegel. Het probleem bij de huidige studies is het ontbreken van een kritische houding ten opzichte van de CRS-R. Deze comaschaal is niet volledig betrouwbaar en dus geen gouden standaard voor de beoordeling van bewustzijnsniveau. Er is meer onderzoek nodig waarbij CRS-R vergeleken wordt met andere methodes en waarbij men zich afvraagt welke methode de juiste diagnose heeft gesteld zeker in het geval van twijfelachtige UWS-patiënten. Momenteel wordt geadviseerd om toch de CRS-R verder te hanteren omwille van het gebrek aan duidelijk onderzoek op vlak van diagnostische precisie bij andere methodes.

INLEIDING

DISORDERS OF CONSCIOUSNESS (DOC)

Coma is een staat van bewustzijnsverlies waarbij de ogen van de patiënt gesloten blijven ondanks hevige stimulatie, waarin hij onprikkelbaar is en waarbij men veronderstelt dat hij geen besef heeft van zichzelf of van zijn omgeving en ook geen besef van dag-/nachtritme (1). Comateuze patiënten blijven in deze toestand waarna, als ze het overleven en dus niet evolueren naar hersendood, ze binnen twee tot vier weken wakker(der) worden en geleidelijk aan herstellen (1, 2). Ze evolueren dan naar een vegetatieve status (VS) of een staat van minimaal bewustzijn (minimally conscious state, MCS) (1).

Patiënten in VS – nu “unresponsive wakefulness syndrome” (UWS) genoemd – zijn in een staat van wakkerheid – er zijn periodes waarbij hun ogen open zijn – maar ze hebben geen besef van zichzelf of van hun omgeving (3, 4). Deze patiënten vertonen enkel reflexmatig gedrag zoals spontaan ademen en het hebben van een stabiele circulatie (3). Als een patiënt één maand zich in VS bevindt, wordt VS persistent genoemd of “persistant vegetative state” (PVS) (1). Twaalf maanden na een hersentrauma of drie maanden na een niet-traumatisch hersenletsel wordt VS permanent gedacht waarbij de kansen tot herstel dus minimaal zijn (5).

Vanuit UWS kan een patiënt verder evolueren naar MCS of kan de patiënt sterven (6). MCS kan voor een patiënt een eindpunt zijn, of een tijdelijke overgang naar verder herstel van zijn bewustzijn (6). MCS is een toestand waarin de patiënt besef toont zowel van zichzelf als van zijn omgeving via minimale, maar zekere (gedrags)tekens en waarbij hij alleen en niet-reflectoair reageert op prikkels (6). Van de groep patiënten die al geruime tijd een bewustzijnsstoornis hebben, zijn er slechts weinig die tot de mogelijkheid hersteld zijn dat zij consistent bevelen kunnen opvolgen of betrouwbaar kunnen communiceren (7). Omdat MCS als heterogeen werd erkend, werd deze onderverdeeld in MCS PLUS (MCS+) en MCS MINUS (MCS-) op basis van de complexiteitsgraad van de geobserveerde gedragsantwoorden (8, 9). Criteria voor MCS+ zijn het aanwezig zijn van taalfuncties: (a) opvolgen van commando's, (b) zich op verbale wijze begrijpelijk maken of (c) ja/nee verbaal of met gebaren antwoorden (8, 9). Vanuit MCS kan een patiënt achteruitgaan – terug naar UWS – of kan hij net uit MCS treden als hij terug betrouwbaar kan communiceren en/of voorwerpen functioneel kan gebruiken (6).

De diagnose van UWS of van MCS heeft een grote impact op vlak van therapie en verder beleid voor de patiënt. Zo wordt een patiënt in MCS langer in leven gehouden dan een patiënt in UWS omdat UWS na drie tot twaalf maanden permanent wordt bevonden afhankelijk van de etiologie. Daarom is het differentiëren tussen UWS en MCS een belangrijke klinische bezorgdheid.

COMA RECOVERY SCALE – REVISED ALS GOUDEN STANDAARD?

In de huidige literatuur wordt de JFK Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) gebruikt als een standaard of vergelijkingsmiddel voor het klinisch onderzoeken van bewustzijnsstoornissen (DOC) en het hierbij differentiëren tussen “unresponsive wakefulness syndrome” (UWS) en de minimally consciousness state (MCS) (10). Deze schaal is aangewend als een prognostische indicator in uitkomstvoorspelling, als uitkomstmaat in clinical trials en als referentie bij diagnostische neuro-imaging en elektrofysiologische validatiestudies (10). Van alle schalen die bewustzijnsstoornissen evalueren, kan enkel deze gebruikt worden onder slechts licht voorbehoud, terwijl de rest onder matig of sterk voorbehoud gebruikt dient te worden (11). De reden hiervoor is dat de CRS-R aanvaardbare psychometrische eigenschappen bezit: alle Aspen Workgroup criteria worden behandeld, de inter-tester betrouwbaarheid en de test-hertest betrouwbaarheid lijken goed, en er is sprake van een goede interne consistentie (7, 11). Nog een voordeel is dat de CRS-R van alle gestandaardiseerde neuro(psycho)logische schalen de enige is die alle diagnostische voorwaarden incorporeert om UWS van MCS te differentiëren net als “emergence from MCS” (eMCS) van MCS (10). De CRS-R bezit ook evidentie van interne constructievaliditeit en empirische ondersteuning voor de interne theoretische hiërarchie van de beoordeelde gedragingen binnen elke subschaal (12).

Het afnemen van CRS-R gebeurt aan de hand van zijn 23 hiërarchisch geordende topics, onderverdeeld in zes subschalen en deze totale toepassing duurt ongeveer tussen 15 en 30 minuten, afhankelijk van de bewustzijnsgraad van de patiënt. Binnen elke subschaal wordt het meest complexe gedrag eerst behandeld en geëvalueerd en daarna pas het meer primitieve (10). Getrainde onderzoekers en herhaalde metingen zijn nodig voor het betrouwbaar toepassen van de schaal, opdat een stabiele inschatting van de toestand van de patiënt kan worden gegeven (7). De ervaring van de beoordelaar in het gebruik van de CRS-R en zijn kennis in de diagnostische criteria beïnvloeden zowel de betrouwbaarheid tussen beoordelaars onderling als die tussen test-hertest (13).

Eén van de limitaties van het gebruik van deze soort neuro(psycho)logische meetmethodes is het gebrek aan een sterke gouden standaard (7, 11, 14, 15). Vroeger bestond 30-41% misdiagnose: patiënten door klinische consensus gediagnosticeerd als in UWS zijnde, werden na diagnosestelling met behulp van de CRS-R toch in MCS geacht (11, 14). Gestandaardiseerde neuro(psycho)logische evaluatie is dus sensitiever dan klinische consensus voor de differentiaaldiagnose bij patiënten met DOC (14). Het grote probleem tegenwoordig is het gebrek aan een gouden standaard voor het bepalen van het bewustzijnsniveau. Zelfs een instrumentele inschatting moet worden geïnterpreteerd aan de hand van verscheidene klinische tekenen (15).

Diagnostische beeldvorming wordt aangeraden als complementaire tool aan de gestandaardiseerde neuro(psycho)logische gedragsevaluatie om diagnostische fouten te vermijden (15). Hierbij is het zinvol te vermelden dat beeldvorming complementair is en niet vervangend omdat beeldvorming ook onderhevig is aan problemen bij gebruik, bij analyse en bij interpretatie ervan (15).

Belangrijk bij het klinisch onderzoeken van bewustzijnsstoornissen is dat men bedacht moet zijn op enerzijds patiëntgerelateerde factoren die mogelijk een daling in responsiviteit geven zoals motorische gebreken, afasie, agnosie, blindheid, doofheid, fluctuaties in waakzaamheid en de aanwezigheid van pijn en anderzijds op factoren die de evaluatie kunnen bemoeilijken zoals medische complicaties (bijvoorbeeld infecties) en sedativa (16, 17).

NIEUWE TECHNOLOGIEËN, BETROUWBARE TECHNOLOGIEËN?

Zoals hierboven vermeld wordt diagnostische beeldvorming best gebruikt als complementaire tool bij de CRS-R. Maar zijn deze nieuwe tools ook ambulant bruikbaar in de normale ziekenhuis-/revalidatiesetting? Is er evidentie dat deze en andere methodes betrouwbaar de verschillende bewustzijnstoestanden van elkaar kunnen onderscheiden en geeft dit alles een echte meerwaarde, hebben deze nieuwe technologieën wel momenteel zin? En hoe betrouwbaar is de CRS-R zelf?

METHODOLOGIE

Er werd een literaire zoektocht gedaan via de medische database Pubmed. Zoektermen gebruikt in deze database: “Disorders of consciousness”; Consciousness Disorders; diagnosis; radionuclide imaging; coma/near-coma; coma recovery scale revised en MeSH-term “Persistent Vegetative State” met subheadings “diagnosis”, “organization and administration”, “radionuclide imaging” en “ultrasonography”. De laatste literaire zoektocht gebeurde eind juli 2016.

Er werd hierbij aansluitend een filter gebruikt om enkel artikels van de afgelopen 10 jaar te verkrijgen om zo de meest recente en relevante artikels te verkrijgen.

Ook werd gekeken naar artikels in de referentielijst van gevonden artikels (sneeuwbalmethode) om meer informatie op te zoeken betreffende definities en feiten die in deze artikels werden gehanteerd alsook aansluitende studies bruikbaar voor deze review.

Bij de selectie werd gekeken naar de relevantie, de taal waarin het geschreven was (Engels) en de toepasbaarheid.

Uit een eerste selectie van 120 artikels werden hieruit 63 artikels geselecteerd. Voor deze eindselectie werd beter gekeken of niet enkel MCS met UWS werd vergeleken, maar of er ook significante verschillen bestonden tussen beide na statistische analyse.

RESULTATEN

ELEKTRO-ENCEFALOGRAFIE (EEG)

Lehembre et al. (2012a) legt het principe uit van de routine-EEG bij bewustzijnsstoornissen. Daarin wordt vermeld dat een routine-EEG ongeveer zeven tot dertig minuten duurt. De duur van een EEG moet lang genoeg zijn opdat de uitvoerder de kans krijgt om het achtergrondgeruis en het basisritme van de patiënt te bepalen, aangezien falen van een elektrode en andere artefacten frequent optreden. Een tweede voordeel van een lange EEG-meting is het kunnen vastleggen van fysiologische en pathologische gebeurtenissen die anders worden gemist. Licht-, pijn- en auditieve stimuli kunnen gebruikt worden om deze gebeurtenissen uit te lokken (18). EEG-activiteit kan verschillende vormen aannemen: desynchronisatie, spanningsdaling, paradoxale activiteit, K-complexen en langdurige opeenvolging van deltagolven (19).

Volgens Lehembre et al. (2012a) vertoont een gezonde, wakkere persoon in rust als overheersend ritme een symmetrisch alfaritme dat kan schommelen tussen acht en twaalf hertz. De amplitude en verdeling van dit alfaritme kunnen variëren van persoon tot persoon en twee procent van de wereldbevolking vertoont zelfs geen alfaritme. De verdeling is bij de meeste personen gelokaliseerd in de posterieure regio's van de hersenen, maar kan zich ook occipitaal concentreren of zich diffuus over de hersenen verdelen. De amplitude stijgt wanneer men de ogen sluit en daalt bij stress. Soms treedt superpositie op van een onregelmatig bètaritme (13-30Hz) op het alfaritme, voornamelijk wanneer de ogen geopend zijn, wanneer men op zijn omgeving let of na inname van benzodiazepines. Wanneer men slaperig en moe is, worden de hersengolven trager waardoor het thètaritme (4-7Hz) overheersend wordt. Bij diepe slaap wordt het deltaritme (0,5-4Hz) overheersend (18).

Na een hersenletsel kan het EEG-patroon veranderen en abnormaliteiten vertonen. Desondanks is het onmogelijk de exacte plaats hiervan te bepalen via EEG vanwege de te lage spatiale resolutie van een EEG. De hersenactiviteit vertraagt in verhouding met de ernst van het letsel en als het letsel diffuus is, wordt het thèta- of deltaritme overheersend. Bij supratentorële laesies vertoont het EEG een polymorf, focaal deltaritme in het aangetaste gebied. Bij asymmetrische letsels zal het EEG ook asymmetrisch zijn. Bij sommige ernstige hersenletsels bevindt de patiënt zich in een alfa- of thèta-coma: de alfa- of thèta-activiteit is aanwezig maar het alfaritme bevindt zich anterior in plaats van

posterieur en reageert niet op prikkels zoals het open en sluiten van de ogen. “Burst suppression” is een ander EEG-patroon dat bestaat uit een opeenvolging van trage golven vermengd met transiënten aan hoge frequentie, gevolgd door een periode waarbij het EEG iso-elektrisch is – dit houdt in dat er geen hersenactiviteit meer aanwezig is van meer dan twee microvolt of dat de hersenen inactief zijn. Deze toestand van inactiviteit kan reversibel zijn – zoals bij drugsintoxicaties – wat ertoe leidt dat herhaalde metingen noodzakelijk zijn. Het komt ook voor bij sommige patiënten in UWS omdat zij geen corticale activiteit meer hebben. Ze hebben wel nog een actieve hersenstam, maar deze valt niet te zien op een standaard-EEG (18).

Voor de ernst van een stoornis in het bewustzijn kan men de Synekschaal gebruiken, die bepaald wordt aan de hand van een EEG. Deze schaal bevat vijf graden waarbij de ernst stijgt van graad 1 naar graad 5. Een normale alfa met een beetje θ is graad 1; een overheersende θ graad 2; een overheersende delta en/of spindels (reactief of non-reactief) is graad 3; “burst suppression”, een alfa/ θ -coma of lage amplitudes ($<20 \mu V$) behoren tot graad 4; graad 5 bestaat uit elektro-cerebrale stilte ($<2 \mu V$) (18, 20).

Kwantitatieve analyse van een EEG (qEEG) is nuttig omdat standaard EEG-scores subjectief kunnen zijn, niet alle informatie van het EEG visueel kan opgemerkt worden en de informatie enkel kwalitatief is. qEEG is mogelijk omdat de digitale EEG-technologie toelaat om complexe parameters te berekenen wat objectieve metingen mogelijk maakt. Krachtspectrale dichtheid kan via qEEG berekend worden. Ook kan een connectiviteitsmeting tussen onderliggende regio's verkregen worden door het paren van parameters tussen de elektroden. Via qEEG is het mogelijk een reconstructie te maken van de hersenactiviteit. Door alle parameters te berekenen op het niveau van de bron, ontstaat er een betere spatiale resolutie en is het mogelijk om een 3D-beeld van de hersenactiviteit te visualiseren. Hiervoor zijn minstens 32 elektroden nodig en in Michel et al.(2004) worden zelfs 64 of meer elektroden aangeraden (18, 21).

Bij DOC-patiënten is de operationele, elektrofysiologische definitie van wakkerheid en slaap problematisch doordat de schommelingen op EEG niet langer dezelfde cellulaire mechanismen weergeven als bij normale, fysiologische slaap. Daarom zijn duidelijk gedefinieerde criteria nodig voor de verschillende slaapstadia bij DOC-patiënten (22). Toch lijkt het mogelijk om MCS van UWS te onderscheiden aan de hand van slaapstudies. Uit onderzoek van Landsness et al. (2011) bleek dat het bestuderen van

elektrofysiologische slaappatronen tijdens de nacht een betrouwbare indicator is om MCS van UWS te onderscheiden. Zo bleken bij de gedragsmatige slaap van MCS (aanhoudende periodes van gesloten ogen en inactiviteit van de spieren) duidelijke veranderingen op te treden op het EEG, die lijken op die bij normale slaap. Bij de MCS-patiënten met consistente gedragsmatige slaap tijdens de nacht konden periodes van non-REM-slaap (stadium 2 en 3) en REM-slaap waargenomen worden, overwegend op het einde van de nacht, evenals een significante homeostatische activiteitsvermindering van trage golven ($p < 0,05$). Bij alle MCS-patiënten werden spindels waargenomen tijdens de non-REM-slaap. Bij alle vijf UWS-patiënten in de studie werd daarentegen geen waarneembaar patroon van elektrofysiologische slaap gevonden. Vier van de vijf patiënten in UWS vertoonden een duidelijke gedragsmatige slaap-waakcyclus: het alterneren tussen aanhoudende periodes van het openen van de ogen en langdurige periodes van gesloten ogen tijdens de nacht. De resterende UWS-patiënt opende slechts wisselend de ogen en vertoonde slechts zeer weinig reactie op prikkels voor en tijdens de studieopnames. Bij alle UWS-patiënten werden geen duidelijke EEG-veranderingen tijdens de gedragsmatige transitie naar slaap noch slaapspindels waargenomen. Bij de meeste UWS-patiënten waren er wel kenmerkende vertragingen van het EEG-ritme in de delta- en θ -frequentie, maar was er geen significante verandering in de activiteit van de trage golven wanneer de patiënten hun ogen sloten ($p = 0,45$, $t = -0,15$ gepaarde t-test, $n = 5$). Polysomnografisch onderzoek kon geen slaapcycli bij UWS onthullen en er werd geen homeostatische activiteitsvertraging van slaapgerelateerde trage golven bij UWS waargenomen tijdens de nacht ($p > 0,05$) (23). Malinowska et al. (2013) observeerde daarentegen dat bij UWS wel slaapspindels aanwezig kunnen zijn, maar minder waarschijnlijk dan bij MCS ($p = 0,01$). Slechts bij drie van de UWS-patiënten (27%) werden er slaapspindels waargenomen terwijl dit bij vijftien van de MCS-patiënten (75%) het geval was. Dit onderzoek wees verder uit dat in vier van de UWS-patiënten (36%) en in vijftien van de MCS-patiënten (75%) deltagolven – dus trage-golf-activiteit – werden gevonden ($p = 0,035$). Bij veertien MCS-patiënten (70%) werden er cycli gevonden van lichte en diepe slaap, wat niet werd gevonden bij UWS ($p < 0,001$, gecorrigeerd voor multiële vergelijking). Alfa-, bèta- en θ -activiteit was afwezig bij UWS en aanwezig bij veertien van de MCS-patiënten (70%), terwijl enkelvoudige frequentiebanden – enkel alfa, bèta of θ – aanwezig waren bij tien van de UWS-patiënten (90%) en bij zes MCS-patiënten (30%) ($p = 0,001$, gecorrigeerd voor multiële vergelijking). Er werd variabiliteit van de waargenomen activiteit in de tijd geobserveerd bij één UWS-patiënt

(9%) en bij zestien MCS-patiënten (80%) ($p < 0,001$, gecorrigeerd voor multiple vergelijking). Er werd ook een verschil in etiologie vastgesteld: drie van de UWS-patiënten (27%) had een oorzakelijk trauma meegemaakt en acht (73%) had een niet-traumatische oorzaak, terwijl bij MCS dertien (65%) een oorzakelijk trauma had en zeven (35%) een niet-traumatische oorzaak. Er werd een significante afhankelijkheid vastgesteld tussen de staat van bewustzijn van de patiënt en de etiologie van DOC ($p = 0,044$, gecorrigeerd voor multiple vergelijking). Dit betekent dat de etiologie van DOC een “confounder” kan zijn, aangezien het een invloed lijkt te hebben op de prognose van de patiënt. Om dit te testen, werden de significante factoren – dit zijn het plaatsvinden van slaapcycli, het aanwezig zijn van slaapspindels, het aanwezig zijn van variabiliteit in de tijd van de waargenomen activiteit en het plaatsvinden van trage-golf-activiteit – gebruikt om te differentiëren tussen UWS en MCS om daarna de etiologie als bijkomende differentiatiefactor aan toe te voegen. Bij beide testen werden 87% van de patiënten correct gediagnosticeerd – drie MCS-patiënten werden geclassificeerd als UWS en één UWS-patiënt als MCS – waardoor werd geconcludeerd dat – op basis van significantie – etiologie geen “confounder” was. Enkel bij aparte vergelijking van de staat van de patiënt en de etiologie was de correlatie significant ($p = 0,044$) (24). In de studie van Rossi Sebastiano et al. (2015) gebruikten ze een willekeurige schaal om de slaap bij DOC-patiënten te beoordelen: nul is geen vastgestelde EEG-veranderingen, een score van één zijn periodes van signaalverzwakking voorkomend als het belangrijkste patroon, twee zijn korte periodes van signaalverzwakking wisselend met sequenties van trage activiteit vaak met epileptiforme transiënten, een score van drie zijn periodes van deltaslaap herhalend voorkomend tijdens dezelfde opname en een score van vier zijn lange EEG-periodes van multiple patronen mogelijks gelijkwaardig aan verschillende stadia van trage slaap voornamelijk voorkomend in de late avond en tijdens de nacht. 24 patiënten hadden een score van één, 23 patiënten een score van twee, 32 een score van drie en 41 een score van vier. De verdeling van deze scores was significant verschillend tussen UWS en MCS ($p < 0,0001$)(25).

Bepaalde studies probeerden aan de hand van EEG-entropie MCS van UWS te onderscheiden. EEG-entropie is een maat voor wanorde die de onregelmatigheid, de complexiteit of de onvoorspelbaarheid van een stochastisch EEG-sigitaal beschrijft (26). In Gosseries et al. (2011) toonde de gemiddelde EEG-entropie in rusttoestand een positieve correlatie met de CRS-R ($p < 0,001$). De gemiddelde entropiewaarde was

45($\pm$ 28) bij UWS en 73($\pm$ 19) bij MCS ($p < 0,001$). Bij MCS werd dus een hogere EEG-entropiewaarde gemeten in vergelijking met UWS ($p = 0,003$). Er werd ook een verschil waargenomen tussen acute en chronische DOC (respectievelijk 43($\pm$ 24) versus 73($\pm$ 25); $p < 0,001$). Tussen traumatische en niet-traumatische etiologie werd geen verschil waargenomen (respectievelijk 61($\pm$ 28) versus 54($\pm$ 28); $p = 0,4$) (26). Entropie werd in studies Wu et al. (2011) en Thul et al. (2016) ook gebruikt bij non-lineaire analyse om UWS, MCS en controles met elkaar te vergelijken. In Wu et al. (2011) werden de non-lineaire indexen Lempel-Ziv complexiteit (LZC), de benaderde entropie (ApEn) en cross-ApEn gebruikt. Een grote LZC betekent een grotere kans op het voorkomen van nieuwe sequentiepatronen en dus meer complex, dynamisch gedrag. Een gedaalde ApEn betekent een gedaalde onregelmatigheid wat een lagere complexiteit – dus een gedaalde non-lineaire celdynamiek of interactie van corticale netwerken – veroorzaakt. Cross-ApEn wordt gebruikt om twee gerelateerde tijdreeksen te analyseren om zo de graad van asynchronie te meten. Cross-ApEn weerspiegelt de spatiale decorrelatie van corticale potentialen van twee geïsoleerde plaatsen en zou zo de algemene toestand van functionele connectiviteit van de hersenen – die verantwoordelijk is voor het ondersteunen van bewustzijnsprocessen – kunnen weergeven. Alle gebruikte non-lineaire indexen – gemeten in verscheidene condities – waren significant kleiner bij UWS en MCS dan de controles en waren het kleinst bij UWS (zie tabel 1 in bijlage). In deze studie werd echter niet gekeken of het mogelijk was om met behulp van deze drie indexen MCS te differentiëren van UWS (27). In de studie van Thul et al. (2016) werden aan de hand van het oppervlaktegebied onder de “receiver operating characteristic curve” (“area under the curve”, AUC) de permutatie-entropie (PeEn of PE) en de symbolische transferentropie (STEn) gebruikt als non-lineaire indexen voor vergelijking tussen UWS, MCS en de controles. PeEn – een univariate meting - meet de waarschijnlijkheid van specifieke volgordepatronen van amplitudes in een signaal en is een surrogaatmeting van informatieverwerking in het productiesysteem. STEn – een robuuste, multivariate meting – is een surrogaatmeting voor de informatiestroom tussen sturende en antwoordende systemen. In deze studie was de PeEn gedaald bij MCS en zeer sterk gedaald bij UWS in vergelijking met MCS. Dit PeEn-verschil tussen MCS en UWS betekende dat er een correlatie bestaat tussen PeEn en de klinische diagnose van DOC. PeEn tussen controles en MCS-patiënten toonde de hoogste AUC bij de frontocentrale elektroden ($AUC = 0,74$; $CI = 0,62 - 0,84$) en de PeEn tussen controles en UWS toonde de hoogste AUC over de temporaalkwab ($AUC = 0,91$; $CI = 0,84 - 0,97$). Lokale verschillen in PeEn tussen UWS

en MCS waren het meest uitgesproken over de centrale en temporale elektroden – waarbij het grootst bij de temporale – maar waren niet significant ($AUC = 0,74$; $CI = 0,63 - 0,84$). DOC-patiënten vertoonden een sterk gedaalde feed backward $STEn_{x \rightarrow y}$ – vooral tussen frontale en posterieure elektroden – en deze was het meest uitgesproken bij UWS. Frontoposterieure feedbackinteractie was gedaald in functie van de ernst van DOC: $UWS > MCS > controles$ (28). In de studie van Sitt et al. (2014) werd de PeEn samen met de algoritmische (Kolmogorov-Chaitin) complexiteit (K) gebruikt om het verschil in EEG-complexiteit te berekenen tussen UWS en MCS. K-complexiteit is een meting die de complexiteit schat van een EEG-sequentie op basis van zijn samendrukbaarheid en is groter bij een hogere klinische toestand van bewustzijn. K-complexiteit kan significant MCS van UWS onderscheiden, voornamelijk over de pariëtale regio ($p < 0,05$). In tegenstelling tot Thul et al. (2016) (zie supra), stelde Sitt et al. (2014) wel een significant verschil vast in PeEn-meting in het θ -gebied tussen UWS en MCS voornamelijk in het centroposterieur gebied van de hersenen ($p < 0,01$) (29).

Een studie van Schnakers et al. (2008) maakte gebruik van de bispectrale index (BIS) om te differentiëren tussen UWS en MCS. BIS is een variabele – oorspronkelijk ontworpen en gevalideerd als een meting voor de diepte van anesthesie en sedatie – die statistisch en automatisch wordt afgeleid van een EEG door middel van drie parameters: (i) de verhouding van kracht in het β -gebied berekend door frequentieanalyse, (ii) de verhouding van bicoherentie in snelle en tragere frequenties berekend door bispectrale analyse en (iii) de verhouding van “burst suppressions” berekend door analyse van het tijdsdomein. Post-hoc analyse van BIS toonde een significant verschil tussen MCS en UWS ($p < 0,001$) waarbij de BIS hoger was bij MCS. Hogere BIS-waarden kwamen ook overeen met beter herstel na één jaar ($p = 0,02$) (30).

Een andere index om MCS van UWS te onderscheiden is de “perturbational complexity index” (PCI). PCI is een empirische meting van hersencomplexiteit die peilt naar de hoeveelheid informatie in het geïntegreerd antwoord van het thalamocorticaal systeem op een directe verstoring. In Casali et al. (2013) wordt de PCI getest op potentialen opgewekt via transcraniële, magnetische stimulatie (TMS). TMS-EEG kan namelijk op een niet-invasieve manier hersencomplexiteit meten door stimulatie van een subgroep van corticale neuronen en direct de effecten meten van deze verstoring op het resterende deel van het brein door hogedensiteitsmeting van het EEG (31). Gemiddelde PCI-waarden waren significant hoger bij MCS dan bij UWS (respectievelijk $0,39(\pm 0,05)$ versus

0,24($\pm$ 0,04); $p < 0,001$) (32). In een studie van Pisani et al. (2015) werd ook TMS gebruikt voor de differentiaal diagnose tussen UWS en MCS. In dit onderzoek werd gekeken naar de activiteitsmodulatie van trage golven door repetitieve TMS (rTMS). Men stelde vast dat de repetitieve TMS significante nawerking induceerde bij de MCS-groep – bestaande uit vier MCS-patiënten – en niet bij de UWS-groep – bestaande uit zes UWS-patiënten – en bij beide was de sham-rTMS via een sham-coil volledig ineffectief. Bij alle MCS-patiënten was er verstoring van de trage-golf-activiteit door rTMS bestaande uit ipsilaterale frontopariëtale krachtsversterking van de trage-golf-activiteit die parallel liep met contralaterale krachtsvermindering, met het behoud van de slaap-waakcyclus en slaapspindels op de basislijn. Slechts één UWS-patiënt vertoonde zo'n nawerking (33).

Het onderzoeken van spectrale patronen (SP) kan helpen bij het differentiëren tussen UWS en MCS. Een spectraal patroon is een kortdurend krachtspectrum dat op een betrouwbare manier de wisselende microtoestanden van het EEG beschrijft. Er is namelijk groeiende neurofysiologische evidentie dat tijdelijke vorming en demontage van interconnecterende corticale neuronaansluitingen betrokken zijn bij hersenactiviteit en bij de opbouw van het EEG. Elke tijdelijke neuronaansluiting bevindt zich in een quasistationaire toestand wat gelijkstaat aan een functionele, corticale microtoestand. Dit betekent dat een EEG-microtoestand een stabiele, kortdurende en zelfgeorganiseerde operationele eenheid is. Deze microtoestand wordt gekenmerkt door meerdere EEG-oscillaties waarbij individuele oscillaties vermengd zijn in verschillende verhoudingen afhankelijk van waakzaamheidsniveau, perceptuele, cognitieve en mentale processen geassocieerd aan de graad van bewustzijn (34).

Uit een onderzoek van Fingerkurts et al. (2012) bleek dat DOC-patiënten worden gekenmerkt door een vermindering van het aantal alfaritmische SP-types. Relatief gezien was het aantal alfaritmische SP-types bij de controles (gezonde personen) 100%, bij MCS 37% en bij UWS 26% waarbij geldt: controles $\geq$ MCS $>$ UWS ($p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,00001$). Bij UWS werd ook de afwezigheid van fast-alfacomponenten vastgesteld. Een ander kenmerk bij DOC is dat de waarschijnlijkheid van het voorkomen van delta-, θ -, delta- θ -, delta-slow-alfa, θ -slow-alfa en slow-alfaritmische SP-types het grootst was bij UWS: controles $\leq$ MCS $<$ UWS ($p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,05$ - $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,000001$). Het voorkomen van SP-types met fast-alfaritmische componenten was het grootst bij de controles: controles $\geq$ MCS $>$ UWS ($p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,0001$ - $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,000001$). De hersenen konden langere stabilisatieperiodes van delta en/of θ neurale activiteit

behouden bij DOC dan bij de controles: controles $\leq$ MCS $<$ UWS ($p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,00008$ - $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,00004$). Bij de controles waren de periodes van temporale stabilisatie voor fast-alfaritmische SP-types en SP-types met fast-alfaritmische componenten langer dan bij DOC: controles $\geq$ MCS $>$ UWS ($p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,0004$ - $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,000004$) (34). In de studie van Sitt et al. (2014) werd ook met spectrale patronen gewerkt om MCS te differentiëren van UWS. Er werd vastgesteld dat genormaliseerde deltakracht significant hoger was bij UWS dan MCS ($p < 0,01$) en genormaliseerde alfakracht en genormaliseerde θ -takracht significant hoger waren bij MCS dan UWS ($p < 0,01$). Beide frequentiebanden toonden een hogere kracht in het pariëtaal gebied. Er was geen verschil tussen UWS en MCS op vlak van genormaliseerde β -takracht (29).

Een ander onderzoek van Lehenbre et al. (2012b) onderzocht de relatieve krachtspectra. Deze werden verkregen door het berekenen van de fractie kracht op elke frequentieband en dit te delen door de krachtsom over 1-48Hz. Zo kon men waarnemen dat de relatieve krachtspectra in het frequentiegebied van het deltaritme hoger waren bij UWS dan bij MCS ($0,223(\pm 0,04)$; $0,165(\pm 0,07)$; $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,05$) en in het frequentiegebied van het alfaritme hoger waren bij MCS dan bij UWS ($0,0173(\pm 0,007)$; $0,0106(\pm 0,006)$; $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,05$). Bij beide waarnemingen was er een klein verschil in de elektroden van de rechter hemisfeer ten opzichte van de elektroden van de linker hemisfeer. Er was geen statistisch verschil tussen acute/subacute en chronische DOC-patiënten en tussen traumatisch en niet-traumatisch (35). De studie van Rossi Sebastiano et al. (2015) kwam tot dezelfde conclusie dat de relatieve kracht in de deltabanden significant groter was bij UWS dan bij MCS ($p = 0,001$) – frontocentraal en pariëto-occipitaal – en in de alfabanden groter was bij MCS dan bij UWS ($p = 0,01$). In deze studie werd ook vastgesteld dat er geen verschil was van relatieve kracht in de θ - en β -banden tussen UWS en MCS en in alle frequentiebanden tussen beide hemisferen. Men stelde ook een significante correlatie vast tussen de CRS-R-scores en de relatieve deltakracht pariëto-occipitaal, frontocentraal en op de middellijn ($p = 0,008$; $p = 0,026$; $p = 0,003$) en tussen de CRS-R-scores en de relatieve alfakracht pariëto-occipitaal, frontocentraal en op de middellijn ($p = 0,0001$; $p = 0,001$; $p = 0,003$). De gemiddelde, absolute totale kracht daarentegen was significant gecorreleerd aan de etiologie van het hersenletsel ($p = 0,0004$). Post-hoc analyse stelde immers vast dat deze kracht significant lager was bij een anoxigeen herseninsult ($p = 0,002$), maar geen significant verschil tussen een traumatisch en een vasculair herseninsult was (25).

De studie van Bonfiglio et al. (2014) gebruikte ook spectrale parameters samen met bronlokalisatie van oscillaties gerelateerd aan het knipperen van de ogen (“blink-related oscillations”, BRO) om te differentiëren tussen UWS en MCS. De data-analyse van het EEG gebeurde aan de hand van BRO’s, tijd-frequentieanalyse, normalisatie van tijd-frequentie-synchronisatie/desynchronisatie gerelateerd aan het knipperen van de ogen (nBRS/BRD) en bronanalyse van laagalfa-, hoogalfa- en laagbèta-activiteit gerelateerd aan het knipperen met de ogen. Het knipperen van de ogen (“blinks”) werd gevolgd aan de hand van elektro-oculografische (EOG) metingen. Er werd vastgesteld dat het aantal gekozen “blinks” per patiënt en de gelijkenis van de gekozen “blinks” binnen elke patiënt niet significant verschilde tussen controles, UWS en MCS ($p > 0,29$ en $p > 0,91$ respectievelijk). De BRO – duidelijk zichtbaar bij de controles – kon niet duidelijk vastgesteld worden bij MCS en bij UWS. Op figuur 1 (zie bijlage) kan gezien worden dat de controles (CTRL) en de MCS een breedband BRS deelden, dat enkel de controles een bandgelimiteerde BRD hadden en dat de BRS/BRD niet te zien was bij UWS. Post-hoc analyse van delta-ERSP (gebeurtenisgerelateerde spectrale verstoring) wees uit dat de deltakracht significant hoger was bij de controles dan bij MCS ($p < 0,005$) en dan bij UWS ($p < 0,001$). Er was geen verschil tussen UWS en MCS. Voor alle drie de banden (laagalfa, hoogalfa en laagbèta) waren de nBRS/BRD-niveaus significant lager bij UWS dan bij de controles ($p < 0,001$) en dan bij MCS ($p < 0,01$). Enkel bij laagbèta was er een significant verschil tussen de controles en MCS ($p < 0,001$). Op figuur 2 (zie bijlage) kan gezien worden dat de controles (CTRL) een hogere signaalintensiteit hebben op de middellijn van de centroposterieure cortex van beide hemisferen in vergelijking met de DOC-patiënten. MCS-patiënten toonden enkel een hogere corticale activiteit in de temporopariëto-occipitale junctie (TPOJ) en in de occipitotemporale gebieden van de linker hemisfeer in vergelijking met UWS. Er waren geen significante verschillen tussen UWS en MCS in de rechter hemisfeer (36).

Een andere techniek om MCS van UWS te onderscheiden is de meting van connectiviteit tussen de elektrodeplaatsen. Coherentie (C) kan hiervoor als maat worden gebruikt. Correlaties tussen elektroden veroorzaakt door geleiding door het menselijk lichaam en door volumeconductie kunnen echter artefacten geven die interfereren met deze coherentie. In de studie van Lehembre et al. (2012b) wordt het probleem van de volumeconductie aangepakt door middel van een aangepaste meting die enkel het imaginaire gedeelte van de coherentie (IC) in overweging neemt. Volumeconducties zijn

“zero-lagged” - hebben geen vertraging - en dragen daarom enkel bij tot het echte gedeelte van coherentie. Bij IC blijven enkel de ware herseninteracties over, hoewel er verlies is van neurale informatie bij het weglaten van dat echt gedeelte. De invloed van volumeconductie wordt in dit artikel ook geminimaliseerd door het gebruik van de “phase lag index” (PLI). Deze index neemt enkel fasekoppelingen in overweging die niet “zero-lagged” zijn en is ook niet afhankelijk van de amplitude van het signaal, noch van de faseamplitudes. Uit het onderzoek van Lehembre et al. (2012b) bleek dat de connectiviteitsmetingen geen verschil toonden tussen acute/subacute en chronische patiënten of tussen traumatisch en niet-traumatisch. Klassieke coherentie (C) toonde geen statistisch verschil tussen UWS en MCS. Er werd vastgesteld dat er grotere connectiviteit was van frontaal naar posterieur bij MCS dan bij UWS in de frequentieband van het θ -ritme wanneer berekend via IC ($0,134 \pm 0,02$; $0,108 \pm 0,03$; $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,05$) en via PLI ($0,127 \pm 0,03$; $0,103 \pm 0,03$; $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,05$). Via PLI kon ook een hogere alfaconnectiviteit tussen de hemisferen worden waargenomen ($0,0995 \pm 0,01$; $0,0869 \pm 0,009$; $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,05$) (35). Ook de studie van Sitt et al. (2014) stelde vast dat PLI significant UWS van MCS kon differentiëren maar dan in het deltafrequentiegebied ($p < 0,01$). In deze studie werd ook waargenomen dat de gewogen, symbolische, wederzijdse informatie (“weighted symbolic mutual information”, wSMI) in het alfa- en θ -frequentiegebied significant verschilden tussen UWS en MCS. Andere connectiviteitsmetingen in deze studie waren niet significant (zie figuur 3 in bijlage) (29). Uit Holler et al. (2014) bleek IC ook significant om UWS en MCS van elkaar te onderscheiden. Deze studie heeft een hele reeks biomarkers (zie tabel 2 in bijlage) onderzocht voor connectiviteit waaruit bleek dat enkel GPDC (gegeneraliseerde partiële directe coherentie, Baccalá et al.(2007)), DTF (gestuurde overdrachtsfunctie, Kaminski en Blinowska (1991)), imaginaire coherentie (zie supra) and partiële coherentie (Gersch en Goddard (1970)) significant kon differentiëren tussen UWS en MCS. Onder hen had de partiële coherentie de grootste accuraatheid (37-40).

In de studie van Sitt et al. (2014) werd een analyse gedaan van de discriminatieprestatie van de EEG-metingen die gebruikt waren in de studie. Uit de analyse bleek wSMI het grootste onderscheidend vermogen te hebben ($AUC = 74,4\%$, $p < 0,0001$ gecorrigeerd voor “false discovery rate” (FDR)). Een AUC groter dan 50% correleert met een meting die stijgt met het niveau van bewustzijn ($UWS < MCS < \text{controles}$) en een AUC kleiner dan 50% correleert met een meting die daalt met het bewustzijnsniveau ($\text{controles} < MCS$).

< UWS). De AUC van de genormaliseerde deltakracht was 31,4% ($p_{\text{FDR}} < 0,001$), van genormaliseerde alfakracht 72,4% ($p_{\text{FDR}} < 0,0002$), van PeEn in het θ -frequentiegebied 72,4% ($p_{\text{FDR}} < 0,0002$) en de AUC van het decoderen van het globaal effect – het ERP-antwoord op afwijkende auditieve sequenties – was 62,5% ($p_{\text{FDR}} < 0,05$). Er was ook geen aantoonbaar verband na FDR-correctie tussen etiologie en de bewustzijnstoestand noch tussen een acuut (< 21 dagen) en een chronisch (> 21 dagen) letsel. Er werd ook getest of de waakzaamheid een mogelijke “confounder” kan zijn door enkel de subgroep van patiënten te nemen met een CRS-R waaktoestand van 1 (UWS: 52 patiënten, MCS: 32 patiënten) en deze opnieuw te analyseren. De prestaties van de EEG-metingen waren onveranderd in deze subgroep ten opzichte van de totale groep. De studie van Sitt et al. (2014) onderzocht ook of de schommelingen van EEG-metingen UWS van MCS kon onderscheiden. Uit de analyse (zie figuur 4 in bijlage) stelde men vast dat sommige EEG-metingen – namelijk meting van kracht in het alfa-, bèta- en θ -frequentiegebied, gemiddelde spectrale frequentie en wSMI – een significante stijging vertoonden van zowel het gemiddelde als de schommeling in de tijd bij MCS in vergelijking met UWS. Andere metingen toonde een dissociatie tussen het gemiddelde en de schommeling in de tijd. K-complexiteit en alfa- en θ -PeEn vertoonden een hoog gemiddelde, maar een lage schommeling in functie van het bewustzijnsniveau wat betekent dat een stabiele en blijvend stijgende complexiteit en entropie een bewuste patiënt weergeeft. Daarentegen vertoonden kracht en PLI in het deltafrequentiegebied een laag gemiddelde, maar een grote schommeling in de tijd in functie van het bewustzijnsniveau. In de studie werd ook getest of het combineren van deze EEG-metingen de verschillende bewustzijnstoestanden beter kunnen onderscheiden van elkaar aan de hand van een multivariate classificatiemethode. Er werd vastgesteld dat de prestatie van de beste, enkelvoudige EEG-meting een AUC van 71,4% had voor de differentiatie tussen UWS en MCS. De prestatie van de hele set aan EEG-metingen toonde een AUC van 78,4% voor het onderscheid tussen MCS en UWS en was significant groter ($p < 0,001$). De prestatie van een “support vector machine classifier” werd ook getest voor de automatische classificatie van DOC-patiënten. De “classifier” scoorde “above-chance” – dit betekent beter dan willekeurig, beter dan at random – niveau van accuraatheid ($\chi^2 = 26,7$; $p = 10^{-7}$): 67% (50 van de 75) van de UWS-patiënten en 76% (52 van de 68) van de MCS-patiënten werden gediagnosticeerd in hun respectievelijke klinische categorie enkel op basis van hersenactiviteit. De robuustheid werd ook getest en 89% (34 van de 38) van de controles (conscious state, CS) werden gediagnosticeerd als bewust. Er was dus een verschil tussen

automatische classificatie en klinische diagnose. Er werd daarom nagegaan of de EEG-informatie de diagnose kan verbeteren door te testen of de UWS-patiënten – die door de “classifier” gediagnosticeerd werden als MCS – op een later tijdstip tekenen zouden vertonen van opzettelijk gedrag, gemist op het moment van vastlegging. Er werd waargenomen dat het aantal patiënten dat binnen de 42 dagen verbetering vertoonde in bewustzijnsniveau significant hoger was in deze groep dan in de groep van UWS-patiënten die door de “classifier” ook als UWS werden gediagnosticeerd ($p = 0,025$) (29).

GEËVOCEERDE EN GEBEURTENISGERELATEERDE POTENTIALEN (EP'S EN ERP'S)

Het standaard-EEG kan geen kleine veranderingen waarnemen die geïnduceerd zijn door sensorische, motorische of cognitieve activiteiten. Om meer subtiele, functionele variaties te onderzoeken, neemt men de gemiddelde EEG-activiteit bij een herhaalde stimulus. Zo verhoogt men het signaal ten opzichte van het geruis zodat activiteit waarneembaar wordt die simultaan plaatsvindt met de prikkel terwijl niet-prikkelgerelateerde activiteit eruit gefilterd wordt. Dit is noodzakelijk voor gebeurtenisgerelateerde potentialen (ERP) te bepalen. ERP's weerspiegelen de tijd die nodig is om informatie van perifere receptoren door te sturen naar de hogere associatieve regio's van de hersencortex. ERP's worden frequent gebruikt in de klinische praktijk. Er zijn twee categorieën van ERP's, namelijk de korte latentiecomponent – ook exogene component genoemd – en de cognitieve component – ook gekend als endogene component. Bij DOC-patiënten worden vijf cognitieve componenten gemeten: N1 als antwoord op een prikkel, “mismatch negativity” (MMN) en P3 als antwoord op nieuwe prikkels, en N400 en P600 als antwoord op een semantische verandering (18).

Geëvoceerde potentialen (EP) weerspiegelen het sensorisch verwerkingsantwoord op prikkels en kunnen gebruikt worden om de integriteit van de banen van het prosencefalum (voorhersenen) en de hersenstam te testen bij DOC (41, 42). Zowel ERP's als EP's kunnen informatie verschaffen over de prognose bij DOC, maar niet over de exacte plaats van het hersenletsel (41). Een studie van Real et al. (2016) probeerde aan de hand van een kort tweetonig, bizar paradigma – gepresenteerd in een actieve en passieve toestand – via ERP's MCS van UWS te onderscheiden. De prevalentie van ERP's verschilde tussen controles en DOC-patiënten, maar er was geen verschil tussen UWS en MCS (43). Een studie van Rossi Sebastiano et al. (2015) probeerde onder andere aan de hand van EP's MCS van UWS te onderscheiden. Er werd vastgesteld dat de aanwezigheid van “flash

visual” EP’s (fVEP), somatosensorische EP’s (SEP), “slow vertex” potentialen (SVP), MMN en P300 significant meer voorkomt bij MCS-patiënten dan bij UWS-patiënten ($p = 0,004$; $p = 0,003$; $p = 0,0003$; $p = 0,001$; $p = 0,024$)(25). Een studie van Sitt et al. (2014) daarentegen kon geen verschil vaststellen tussen MCS en UWS aan de hand van EP’s en ERP’s (29).

POSITRON EMISSIE TOMOGRAFIE (PET)

PET meet de verschillende aspecten van de metabole toestand en functioneren afhankelijk van het toegediende type van radioactieve merker en kan zich zo specifiek richten op neurale correlaten van het gedaalde niveau van bewustzijn (31, 44). Het energiemetabolisme van de hersenen bestaat hoofdzakelijk uit glucose en deze glucoseconsumptie kan gemeten worden door ¹⁸Fluorodesoxyglucose-PET (FDG-PET) (44). Aan de hand van studies met FDG-PET werd voor het eerst een sterk gedaald hersenmetabolisme aangetoond in DOC-patiënten. In rusttoestand werd namelijk een daling tot 40% van het hersenmetabolisme van UWS-patiënten opgemerkt vergeleken met controlepatiënten (31). In hersendode patiënten – dit betekent patiënten met een irreversibel en compleet verlies van hersenfunctie – toont FDG-PET typisch een holle schedel wat een afwezigheid van neuronale functie in heel het brein bevestigt. In comateuze patiënten – waarbij de coma veroorzaakt werd door diffuse corticale schade of door focale hersenstamletsels – is het metabolisme van de grijze stof gemiddeld 50-70% van het normale. In patiënten met traumatische, diffuse axonale schade daarentegen kan er mogelijks hyperglycolyse en metabole depressie optreden. Het metabool patroon verschilt dus in functie van de etiologie. Bij UWS door hypoxemie is er een homogene daling van het glucosemetabolisme gelokaliseerd in het supratentoriële gebied en eventueel kleinschaliger in territoriale grenszones. Bij UWS door een trauma zijn er vaak heterogene metabole patronen met sterke dalingen op plaatsen van primaire weefselschade en corticale en subcorticale dalingen in glucosemetabolisme (44).

Een studie van Stender et al. (2014) testte de diagnostische precisie van FDG-PET om UWS van MCS te onderscheiden. Van de 122 patiënten konden er tien (8%) niet gescand worden om logistieke of technische redenen. Bij 95 van de 112 gescande patiënten (85%) werd er een overeenkomst vastgesteld van diagnose tussen PET en CRS-R waarbij PET een sensitiviteit van 93% bereikte voor MCS (zie tabel 3 en 4 in bijlage) (45). Een andere studie van Stender et al. (2015) toonde aan dat MCS-patiënten in alle corticale gebieden

een sneller globaal glucosemetabolisme vertoonden in vergelijking met UWS-patiënten. De gemiddelde corticale glucosemetabolismesnelheid (corticale cerebrale glucosemetabolismesnelheid, corticale CMRglc) was 42% van het normale voor UWS en 55% van het normale voor MCS (MCS > UWS; $p < 0,022$). De meest significante verschillen bevonden zich bilateraal in de primaire en de associatieve sensorische gebieden – visueel, auditief en somatosensorisch – en de motorische gebieden ($p_{\text{ongecorrigeerd}} < 0,001$). Ook was er een verschil in de frontopariëtale regio met de fronto-, temporo- en occipitopariëtale juncties. In deze studie werd deze regio benoemd als “maximum difference map”. Geen enkele voxel was significant na correctie voor “family-wise error” (FWE). De gemiddelde CMRglc in de “maximum difference map” voor UWS was 42% van het normale en voor MCS 60% van het normale met een significant verschil tussen beide (MCS > UWS; $p < 0,001$). De precuneale CMRglc voor UWS was 38% van het normale en voor MCS 51% van het normale met een significant verschil (MCS > UWS; $p < 0,002$). De thalamische CMRglc voor UWS was 39% van het normale en voor MCS 42% van het normale zonder een significant verschil. De snelheid van het glucosemetabolisme van de hersenstam voor UWS was 65% van het normale en voor MCS 70% van het normale, ook zonder significant verschil. Gemiddelde intrasubject voxelgewijs verschillen van corticaal metabolisme was 0,029 SD voor UWS en 0,040 SD voor MCS met een significant verschil tussen beide ($p < 0,001$). In de studie werd ook een ROC (“receiver-operating characteristics”) analyse uitgevoerd om de mogelijkheid te onderzoeken van het differentiëren tussen UWS en MCS aan de hand van de CMRglc-waarden. In deze analyse werd waargenomen dat de variabiliteit in corticaal metabolisme het grootste classificatiecijfer had, namelijk 83% (zie tabel 5 in bijlage) (46).

FUNCTIONELE BEELDVORMING DOOR MAGNETISCHE RESONANTIE (fMRI)

Functionele MRI (fMRI) wordt gebruikt om aan te tonen dat het neuronale netwerk in rusttoestand de mogelijkheid bezit om het antwoord van een patiënt op stimulatie te voorspellen of om na te gaan of de patiënt de potentie heeft tot hogere-orde cognitief functioneren (47).

Beeldvorming van diffusie tensor (DTI) is een techniek die complementair is aan de klassieke MRI en die vroeger onbeschikbare informatie kan verschaffen over pathologische substraten van DOC. DTI is een gemodificeerde MRI-techniek die sensitief is voor microscopische, driedimensionele beweging van water in weefsel. In het

cerebrospinaal vocht is de beweging van water isotropisch, ongeveer equivalent in alle richtingen. In de witte stof daarentegen beweegt het water zich op een zeer directionele – anisotropische – manier. Water in deze witte stofbundels is zeer beperkt tot diffusie langs de axisbundel ten gevolge van de structuur en isolatiekenmerken van de gemyeliniseerde vezels. Daarom kan DTI gebruikt worden om de algemene hoeveelheid van diffusie en de anisotropie te berekenen (47). In een studie van Fernandez-Espejo et al. (2011) werd DTI gebruikt om UWS van MCS te proberen onderscheiden. In dit onderzoek werd aan de hand van histogrammen vastgesteld dat het histogram van de witte stof een significante daling had in piekhoogte bij UWS in vergelijking met MCS ($p = 0,006$). Er was ook een significant kleinere piekhoogte en significant grotere piekbreedte in het histogram van de thalamus bij UWS in vergelijking met MCS (respectievelijk $p = 0,006$; $p < 0,001$). Er was daarentegen geen significant verschil tussen UWS en MCS in het histogram van de hersenstam. Na ANCOVA-analyse was er nog steeds een significant verschil in de piekhoogte bij de witte stof ($p = 0,009$), in de piekhoogte bij de thalamus ($p < 0,001$) en de piekbreedte bij de thalamus ($p = 0,005$) (47).

Een andere manier om MCS van UWS te onderscheiden is aan de hand van functionele connectiviteit, die zichtbaar is op fMRI. Een studie van Demertzi et al. (2015) onderzocht zes intrinsieke netwerken: het standaard modusnetwerk (“default mode” netwerk, DMN), het frontopariëtale netwerk, de “salience”, het auditieve netwerk, het sensomotore netwerk en het visuele netwerk. Al deze netwerken vertoonden een gedaalde connectiviteit bij MCS en waren nauwelijks aantoonbaar bij UWS. De zes netwerken konden ook patiënten in UWS significant onderscheiden van de patiënten in MCS ($p < 0,001$) met een aanvaardbare accuraatheid. Het auditieve netwerk kon het best discrimineren tussen beide DOC-toestanden waarbij 43 van de 45 patiënten correct werden onderverdeeld (48). Ook uit onderzoeken van Vanhaudenhuyse et al. (2010) en Huang et al. (2014) bleek al dat de regio van de posterieure cingulate cortex (PCC of precuneus) in het DMN UWS-patiënten van MCS-patiënten significant kon onderscheiden van elkaar ($p = 0,012$), waarbij MCS-patiënten een sterkere activatie vertoonden van deze regio ($p = 0,046$) (49, 50). Kotchoubey et al. (2013) onderzocht de globale functionele connectiviteit. Er werd waargenomen dat in zeven clusters van voxels – die een gelijkaardige grootte hadden van 23 tot en met 31 voxels – de gewogen globale connectiviteit (WGC) significant groter was bij MCS dan bij UWS ($p_{\text{FWE-gecorrgeerd}} < 0,05$). Bij de MCS-patiënten werden uitgestrekte functionele netwerken aangetoond – net als bij

de controles – terwijl bij de UWS-patiënten enkel gelimiteerde connectiviteit in de directe omgeving van die zeven voxelclusters werd waargenomen en geen aantoonbare lange afstandsconnectiviteit. De MCS-patiënten vertoonden ook – in tegenstelling tot de UWS-patiënten – wijdverspreide functionele netwerken met een globale topologie gelijkaardig aan de controles maar met een gedaalde algemene spatiale reikwijdte (51).

In een onderzoek van Di et al. (2007) werd gekeken naar de cerebrale respons van DOC-patiënten op het horen van hun eigen naam. Twee patiënten in UWS vertoonden geen significante activiteit in de auditieve cortex, drie UWS-patiënten vertoonden significante activiteit in de primaire auditieve cortex (Heschl gyrus) en in de Brodmanngebieden 41 en 42 in de auditieve cortex en de overige twee vertoonden significante activiteit in de voorgenoemde gebieden samen met activiteit in de associatieve auditieve cortex, inclusief gebieden 21 en 22. Alle MCS-patiënten vertoonden significante activiteit in Brodmanngebieden 41 en 42 in de primaire auditieve cortex (Heschl gyrus) en in de associatieve auditieve cortex, inclusief gebieden 21 en 22. De twee UWS-patiënten die de meest uitgebreide activiteit hadden vertoond – zowel activiteit in de primaire als in de associatieve auditieve cortex – evolueerden na drie maanden naar MCS (52). Ook een studie van Qin et al. (2010) vergeleek de hersenactiviteit van DOC-patiënten na het horen van hun eigen naam, uitgesproken door een vertrouwde stem. De aandacht ging in deze studie naar activiteitsverandering in het caudaal en anterieur deel van de anterieure cingulate cortex (ACC) en in de supplementaire motorische area. MCS-patiënten vertoonden een grotere activiteitsverandering in het caudaal deel van de ACC in vergelijking met UWS-patiënten ($p = 0,029$), maar niet in de andere twee regio's (53).

Een studie van Monti et al. (2010) trachtte te onderzoeken of het mogelijk was te communiceren met niet-responsieve DOC-patiënten aan de hand van fMRI. Van de 54 patiënten – 23 van hen vooraf geclassificeerd als UWS en 31 als MCS – konden vijf patiënten met een traumatisch hersenletsel hun hersenen moduleren door vrijwillige, betrouwbare en herhaaldelijke bloedoxygenatieafhankelijke antwoorden te genereren in vooraf beschouwde neuroanatomische gebieden wanneer ze waren aangespoord om denkbeeldige opdrachten te verrichten. Vier van deze vijf patiënten waren vooraf gediagnosticeerd als UWS. Deze vier patiënten werden daarom grondig hertest door een multidisciplinair team. Twee hiervan werden nadien geclassificeerd als MCS en twee patiënten bleven ondanks het grootschalig hertesten gediagnosticeerd in UWS door blijvend niet-responsief gedrag (54).

Stender et al. (2014) testte ook de diagnostische precisie van fMRI om UWS van MCS te onderscheiden aan de hand van een mentaal beeldwerk. Het mentaal beeldwerk bestond erin dat patiënten werden gevraagd om denkbeeldig een motorische – het spelen van tennis – en een visuospatiale – het wandelen in hun huis en sequentieel doorheen de kamers te gaan – oefening te doen. Van de 122 patiënten konden er 50 (41%) niet gescand worden om logistieke of technische redenen. Bij 44 van de 72 gescande patiënten (63%) werd een overeenkomst vastgesteld van diagnose tussen fMRI en CRS-R waarbij 89% van de patiënten in UWS als zodanig werden gediagnosticeerd (zie tabel 3 en 4 in bijlage) (45).

ANDERE TECHNIEKEN VOOR EEN BETROUWBAARDERE DIFFERENTIATIE

Een aantal onderzoeken gebruikten muziek als auditieve stimulus of als hulpmiddel in de studie om UWS van MCS te proberen onderscheiden. Zo werd nagegaan in een studie van Charland-Verville et al. (2014) of het mogelijk was voor DOC-patiënten een opdracht uit te voeren op basis van lucht snuiven en muziek. De patiënten werden gevraagd om een muzieksequentie – bestaande uit een gitaarmelodie van 30 seconden – te doen stoppen door zeer diep in of uit te ademen om zo de amplitudedrempel van de ademhaling in rust te overschrijden. Slechts één van de veertien MCS-patiënten slaagde hier in – in zestien van de negentien trials – en niemand van de UWS-patiënten. Er werd geen verschil geobserveerd in basis ademhalingsnelheid en –amplitude tussen UWS en MCS (55).

Magee et al. (2014) bedacht een DOC-beoordelingsschaal met protocollen op basis van muziek om de responsiviteit te stimuleren bij DOC-patiënten genaamd MATADOC (“music therapy assessment tool for awareness in disorders of consciousness”). Het beoogde nut van deze MATADOC is om bij te dragen aan de interdisciplinaire klinische beoordeling van bewustzijn bij DOC door een zorgvuldige en gedetailleerde beoordeling van auditieve responsiviteit te voorzien (56). In een studie van Magee et al. (2015) werd de MATADOC vergeleken met andere DOC-schalen – namelijk de CRS-R, de Pediatrische Centrumcriteria voor de diagnose van Persistente Vegetatieve Status en de Coma/Near Coma-schaal (CNC) – in de toepassing op kinderen. De beoordeling van de DOC-toestand bij kinderen kan namelijk bemoeilijkt worden door een andere presentatie van DOC, zeker wanneer deze congenitaal verworven is. Ook ontwikkelingsachterstanden kunnen de diagnose bemoeilijken – zeker bij kinderen jonger dan drie jaar – door minder ontwikkelde taal- en motorische vaardigheden. Dit heeft

invloed op de beoordeling van de cognitieve functie omdat het niet mogelijk is voor die kinderen om taken te vervullen op basis van het opvolgen van bevelen, verbale expressie of doelgerichte beweging. In de studie werden vier kinderen beoordeeld, twee met verworven taal en twee zonder. De diagnose aan de hand van MATADOC kwam in drie van de vier patiënten overeen met de overige DOC-schalen en in de vierde patiënt werd een hogere bewustzijnsgraad – namelijk MCS in plaats van UWS – gediagnosticeerd door een hogere responsiviteit in de auditieve domeinen en in één visueel domein. De MATADOC-overeenkomst tussen de beoordelaars was gemiddeld 71% en de betrouwbaarheid op vlak van test-hertest was gemiddeld 78% (57).

Fysiologische parameters worden ook gebruikt in bepaalde studies om de bewustzijnsgraad zo betrouwbaar mogelijk te proberen beoordelen. Riganello et al. (2015) onderzocht de variabiliteit in hartfrequentie bij DOC-patiënten. De studie gebruikte hiervoor ONE-R – een classificatiealgoritme – om het gewicht te schatten van de gebruikte beschrijvende parameters – descriptoren – van de variabiliteit in hartfrequentie, namelijk de genormaliseerde lage frequentie (nuLF) en de piek lage frequentie (piekLF of “peakLF”). Er werden twee testsessies gedaan, één oefentestessie en één sessie met een tienvoudige cross validatie statistische analyse. Aan de hand van de ONE-R werd een correcte diagnose van UWS geschat in 76% voor nuLF en in 72,4% voor piekLF in de oefentestessie en in 66,9% voor nuLF en 69,2% voor piekLF in de tienvoudige crossvalidatietest (58).

AANPASSINGEN EN BEÏNVLOEDENDE FACTOREN VOOR DE COMA RECOVERY SCALE-REVISED

Een aantal studies onderzochten de mogelijkheid van extrinsieke, beïnvloedende factoren voor de beoordeling van DOC aan de hand van CRS-R. Zo onderzocht een studie van Cortese et al. (2015) of er een variabiliteit bestond gedurende de dag in de score van de CRS-R bij DOC-patiënten. De gemiddelde globale scores van de CRS-R waren in de ochtendbeoordeling (7(±1,5) UWS; 11(±1,9) MCS) significant hoger dan in de namiddag (6,3(±1,3) UWS; 10,1(±1,9) MCS) ($p < 0,0001$). Hierbij was er een significant risico dat patiënten in UWS verkeerdelijk als MCS werden beoordeeld (odds ratio = 4,75; $CI_{95\%} = 1,73-12,7$; $p = 0,001$; relatieve risico = 1,4; $CI_{95\%} = 1,15-1,7$; $p = 0,001$). Het risico van verkeerde classificatie was lager in de MCS-groep, maar dit verschil was niet significant (odds ratio = 0,49; $CI_{95\%} = 0,087-2,73$; $p = 0,44$; relatieve risico = 0,66; $CI_{95\%} = 0,21-2,06$; $p = 0,44$) (59). Een studie van Lovstad (2010) onderzocht de invloed van de ervaring met

CSR-R en DOC van beoordelaars/testafnemers. De gemiddelde totale scores van de zeer ervaren beoordelaar waren groter ten opzichte van de minder ervaren beoordelaars ($p = 0,04$) en ten opzichte van de gematigd ervaren beoordelaars ($p = 0,03$). De diagnostische overeenkomstgraad was groter tussen de ervaren beoordelaar en gematigd ervaren beoordelaars (88%) dan tussen de ervaren beoordelaar en nieuw opgeleide beoordelaars (50%). De overeenkomst van test-hertest was groter bij de gematigd ervaren beoordelaars dan bij de nieuw opgeleide beoordelaars (13). Een andere mogelijke beïnvloedende factor is de setting waarin de scoring van CSR-R gebeurt. Zo onderzocht Sattin et al. (2014) de invloed van de participatie van mantelzorgers in de beoordeling van de patiënten. In ongeveer 71,8% van de 92 casussen was er een verschil in totale scores wanneer er een mantelzorger bij was samen met een beoordelaar in vergelijking met enkel een beoordelaar. Hoewel er geen statistisch significant verschil was, was er wel klinische significantie. Bij vijftien patiënten zorgde de aanwezigheid van hun mantelzorger bij de beoordeling namelijk voor een betere diagnose (UWS naar MCS of MCS naar eMCS) dan bij de beoordeling zonder hen. Omgekeerd was bij zes patiënten de diagnose beter wanneer de mantelzorger er niet bij was. Er werd wel een statistisch significante correlatie geobserveerd tussen het aantal evaluaties – gemiddeld twee – met de aanwezigheid van mantelzorgers en scoreverschillen tussen met of zonder mantelzorger voor elke patiënt ($r = 0,268$; $p = 0,01$). Ook was er een grotere scorefluctuatie bij evaluatie met mantelzorger (gemiddeld 2,50) dan zonder (gemiddeld 1,43) ($p < 0,05$) (60).

Hoewel CSR-R een zeer sensitieve schaal is voor het beoordelen van DOC, bestaat een verschil in gedrag afhankelijk van de gebruikte stimuli. Daarom onderzocht een studie van Di et al. (2014) welke visuele stimulus de grootste visuele fixatie kon geven. Een gele bal – als felgekleurd object –, een lichtje – als lichtgevend object – en een spiegel – als zelfverwijzend object – werden in dit onderzoek vergeleken met elkaar. Er werd waargenomen dat de spiegel van de drie stimuli de meeste visuele fixatie verkreeg ($p < 0,001$). Ook werd vastgesteld dat de gemiddelde totale score van CSR-R groter was bij fixatie op alle drie de stimuli (9,6) dan bij fixatie op geen enkele stimulus (4,8). De gemiddelde totale scores van CSR-R bij fixatie op twee stimuli was 9,3 en op één stimulus 8,3. Correlatieanalyse wees uit dat de rangordecorrelatiecoëfficiënt tussen het aantal stimuli waarop de patiënt kon fixeren en de totale score van CSR-R 0,743 bedroeg ($p < 0,001$). In deze studie veronderstelde men dat de spiegel het beste resultaat behaalde

omdat het een zelfverwijzende (visuele) stimulus is. Men gaf ook kort in de conclusie het gebruik aan van het horen van de eigen naam als zelfverwijzende auditieve stimulus (61). In sommige bovenstaande studies werd inderdaad de naam van de patiënt gebruikt als auditieve stimulus, bijvoorbeeld in Thul et al. (2016), Di et al. (2007), Huang et al. (2014) en Qin et al. (2010)(28, 50, 52, 53).

Eén studie stelde voor om de scoring van CRS-R aan te passen opdat er geen scoreoverlap zou zijn tussen UWS en MCS. In een studie van Sattin et al. (2015) werd de Coma Recovery Scale - Revised Modified Score (CRS-R/MS) geëvalueerd en vergeleken met de CRS-R. CRS-R/MS-score gaat van 0-100 met 8,34 als cut-off waarbij deze betekent dat minstens één gedragsantwoord overeenstemt met de diagnose van MCS volgens de Giacano-regels, en onafhankelijk van welk gedragsantwoord het is. In deze studie werd vastgesteld dat bij de CRS-R zestien patiënten (32%) een gelijke totale score hadden: acht van de elf patiënten met een score van zeven werden als UWS beschouwd, drie patiënten met diezelfde score werden daarentegen als MCS beschouwd; van de vijf patiënten met een totaalscore van acht werden drie van hen in UWS bevonden, en twee patiënten met diezelfde score werden daarentegen in MCS beschouwd. Bij de CRS-R/MS werd geen overlap waargenomen. Tussen CRS-R en CRS-R/MS werd een correlatiecoëfficiënt van 0,91 gevonden ($p < 0,001$). Bij CRS-R impliceert een lage score in een subschaal laag gedrag in die categorie. Er werd echter bij twee patiënten zonder visuele schrikreactie wel complexer cognitief gedrag waargenomen in de visuele functie en bij één patiënt die niet in staat was nociceptieve stimulatie te lokaliseren werd wel het manipuleren van objecten waargenomen. Bij CRS-R/MS werd benadrukt dat patiënten in deze gevallen niet de lagere antwoordcategorie vertoonden (62).

DISCUSSIE

In de laatste jaren zijn heel veel artikels verschenen die onder andere aan de hand van beeldvorming en activiteitsmeting van de hersenen de differentiaaldiagnose proberen te maken tussen MCS en UWS. In deze artikels werden de toegepaste methodes altijd vergeleken met de CRS-R die beschouwd wordt als de gouden standaard voor de beoordeling van de bewustzijnstoestand/-graad bij DOC.

Uit de resultaten bleek echter dat de CRS-R geen volledige garantie biedt op de juiste diagnose van bewustzijnsgraad. Er werd namelijk aan de hand van fMRI vastgesteld dat enkele patiënten (4 van de 54) via fMRI konden communiceren met de artsen. Deze vier patiënten werden aan het begin van deze studie in UWS bevonden. Na grondige hertesten werden twee van de vier patiënten gereclassificeerd als MCS en twee patiënten bleven gediagnosticeerd als UWS ondanks hun vermogen tot communicatie. In het artikel werd echter niet vermeld via welke methode de patiënten oorspronkelijk geclassificeerd werden. Een ander probleem is de bewezen variabiliteit in de totaalscores van CRS-R afhankelijk van moment, gebruikte setting en de ervaring van de testafnemer. Bij sommige casussen leidde dat zelfs tot verkeerde diagnoses zoals in de studie van Sattin et al. (2014). Hoewel er een klinisch verschil was op vlak van diagnose tussen beide situaties, kon het in dit onderzoek echter toeval geweest zijn doordat er geen statistische significantie aangetoond werd (60). Het gebruik van zelfverwijzende stimuli werd gepromoot, evenals het gebruik van spiegels bij visuele functiebeoordeling en het gebruik van de naam van de patiënt als auditieve stimulus om als betere stimuli te dienen bij de beoordeling van DOC-patiënten zowel ambulant als in klinische studies.

Zowel EEG als fMRI en PET vertoonden significante verschillen tussen UWS en MCS en, hoewel niet in de resultaten vermeld, hadden alle drie prognostische eigenschappen. EEG vertoonde een heel spectrum aan verschillende metingen en merkers, maar slechts een select deel zijn bruikbaar. Non-lineaire analyse werd in studies vooral gebruikt om controles van DOC-patiënten te onderscheiden en niet om MCS van UWS te differentiëren. EP's, slaapanalyse, entropiemetingen (PeEn, gemiddelde entropie, K-complexiteit), BIS, PCI, spectrale patronen en parameters en connectiviteit bleken significante verschillen te tonen tussen MCS en UWS. Bij PET is de cerebrale metabolismesnelheid van glucose een belangrijke parameter met zeer hoge diagnostische precisie. Bij fMRI kunnen significante verschillen gevonden worden aan de hand van

DTI, connectiviteitsmetingen en het bestuderen van activiteitsveranderingen bij het horen van de eigen naam van de patiënt. Er zijn in vergelijking met andere technieken weinig bruikbare artikels over TMS, hoewel er tegenwoordig veel onderzoek naar wordt gedaan. De toekomst zal moeten uitwijzen of deze techniek nuttig blijkt. Deze literatuurstudie kan hier namelijk geen goed oordeel over geven, hoewel TMS toch potentieel toont.

Een groot voordeel van EEG is de gemakkelijke applicatie ervan. Bij EEG wordt ook eerder gekeken naar meetwaarden dan naar oplichtende gebieden, wat voor een grotere objectiviteit zorgt. Ook het EEG is echter voor subjectiviteit vatbaar, maar ondertussen zijn wel programma's ontwikkeld die de objectiviteit vergroten. PET daarentegen had een grotere diagnostische precisie in vergelijking met EEG (83-85% versus 78,4%), hoewel dit niet zeker is omdat het niet werd getest op dezelfde patiëntenpopulatie. Op basis van één artikel ondervond men voor PET een sensitiviteit van 93% voor MCS. Wat betreft fMRI en TMS werden geen goede studies gevonden over hun diagnostische precisie.

Er kan ook gekeken worden naar andere technieken voor de differentiaaldiagnose zoals andere schalen (MATADOC van Magee et al. (2014), RDOC-RA of RDOC-PIM van Gilutz et al. (2015) en de CRS-R/MS van Sattin et al. (2015))(56, 62, 63). Het gebruik van deze nieuwe schalen moet eerst nog grondiger onderzocht worden op validiteit, gebruik, accuraatheid en diagnostische precisie in meer grootschalige populaties. Fysiologische parameters (zoals cardiologische parameters) bieden een interessant alternatief, hoewel ook hier meer onderzoek naar verricht moet worden. Van al deze lijkt de CRS-R/MS de meest interessante omdat deze het gebruik van de huidige CRS-R zou kunnen vergemakkelijken. Deze schaal is namelijk minder verwarrend en heeft een duidelijke cut-offwaarde van 8,34 waar artsen en verpleegkundigen op kunnen berusten om UWS van MCS te onderscheiden. De toekomst en meer onderzoek zal uitwijzen of deze schaal de CRS-R zou kunnen vervangen in de ambulante praktijk.

Nog een belangrijk aspect is de financiële kost en de kosten-effectiviteit van de verscheidene beoordelingsmethodes. Deze werden niet onderzocht in deze review. Hiervoor zal dus nog extra onderzoek nodig zijn. Ook het gebruiksgemak kwam niet aan bod, hoewel kan gezegd worden dat een deel van de patiënten geen fMRI of PET kan ondergaan en dat EEG kan uitgevoerd worden naast het bed van de patiënt en op veel grotere schaal dan PET of fMRI. Ook hiervoor is meer onderzoek nodig.

Uit de resultaten bleek dat het mogelijk is om aan de hand van technische metingen en andere methodes statistische verschillen waar te nemen tussen UWS en MCS. Een belangrijke vraag hierbij is of het mogelijk is om aan de hand van deze verschillen DOC-patiënten zo juist mogelijk te classificeren. Slechts enkele studies (Sitt et al., 2014; Stender et al., 2014; Stender et al., 2015) bestudeerden deze mogelijkheid. Wat daarentegen niet goed aan bod kwam in deze studies was de opvolging en doordachte beoordeling van de foutief gecategoriseerde patiënten. Sitt et al. (2014) stelde vast dat patiënten beschouwd als UWS volgens CRS-R die volgens technische beoordeling daarentegen in MCS werden geclassificeerd significant verbeterde binnen de 42 dagen. Een kritische vraag hierbij: was de technische beoordeling misschien juist en de CRS-R fout? In geen enkele studie wordt deze vraag gesteld of durft men deze te stellen. Er is dus dringend bijkomend onderzoek nodig met een goede en lange follow-up waarbij men de evolutie van de verkeerdelijk geclassificeerde patiënten bestudeert met de bedenking of de CRS-R misschien fout was op de achtergrond. Vooral indien patiënten onterecht zouden geclassificeerd worden als UWS, bestaat de kans dat een onterechte prognostische inschatting wordt gemaakt, vooral bij niet-traumatische letsels drie maand na het letsel: bij deze mensen zou men dan ten onrechte aannemen dat er geen evolutie meer te verwachten valt naar een hogere bewustzijnsgraad.

Er is ook nood aan meer en grootschaligere studies waarbij men aan de hand van bovengenoemde methodes DOC-patiënten diagnosticeert. In een latere instantie kan men de CRS-R ook in een dergelijke studie betrekken als één van de mogelijke methodes om het meest efficiënt en het meest betrouwbaar UWS van MCS te onderscheiden. Hierbij moeten ook de logistieke en financiële factoren mee beoordeeld worden.

Er wordt geadviseerd om momenteel toch enkel de CRS-R te gebruiken. Er is namelijk meer onderzoek nodig naar het diagnostisch potentieel van beeldvorming en andere methodes. Ook wordt aangeraden om kritisch te zijn bij twijfelachtige diagnoses van UWS, de CRS-R biedt namelijk geen zekerheid om altijd juist te classificeren en een correcte diagnose is van levensbelang. Het differentiëren tussen UWS en MCS blijft vooralsnog een belangrijke klinische bezorgdheid.

REFERENTIES

1. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 2004;3(9):537-46.
2. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):253-8.
3. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2003;3(3):249-54.
4. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, Leon-Carrion J, Sannita WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 2010;8:68.
5. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med.* 1994;330(22):1572-9.
6. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(3):349-53.
7. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(12):2020-9.
8. Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol.* 2011;258(7):1373-84.
9. Bruno MA, Majerus S, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Gosseries O, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol.* 2012;259(6):1087-98.
10. McDonnell E, Giacino JT, Kolakowsky-Hayner SA. A brief overview of the Coma Recovery Scale-revised: updates from the COMBI. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(2):143-5.
11. Seel RT, Sherer M, Whyte J, Katz DI, Giacino JT, Rosenbaum AM, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(12):1795-813.
12. Gerrard P, Zafonte R, Giacino JT. Coma Recovery Scale-Revised: evidentiary support for hierarchical grading of level of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(12):2335-41.
13. Lovstad M, Frosli KF, Giacino JT, Skandsen T, Anke A, Schanke AK. Reliability and diagnostic characteristics of the JFK coma recovery scale-revised: exploring the influence of rater's level of experience. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(5):349-56.
14. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 2009;9:35.
15. Farisco M, Petrini C. Misdiagnosis as an ethical and scientific challenge. *Ann Ist Super Sanita.* 2014;50(3):229-33.
16. Schnakers C. Clinical assessment of patients with disorders of consciousness. *Arch Ital Biol.* 2012;150(2-3):36-43.
17. Whyte J, Nordenbo AM, Kalmar K, Merges B, Bagiella E, Chang H, et al. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(10):1877-83.
18. Lehenbre R, Gosseries O, Lugo Z, Jedidi Z, Chatelle C, Sadzot B, et al. Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients. *Arch Ital Biol.* 2012;150(2-3):122-39.
19. Guerit JM, Amantini A, Amodio P, Andersen KV, Butler S, de Weerd A, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin.* 2009;39(2):71-83.
20. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol.* 1988;5(2):161-74.
21. Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(10):2195-222.

22. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Med Rev.* 2010;14(2):97-105.
23. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, Riedner B, Gosseries O, Schnakers C, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain.* 2011;134(Pt 8):2222-32.
24. Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA, Noirhomme Q, Laureys S, Durka PJ. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng Online.* 2013;12:109.
25. Rossi Sebastiano D, Panzica F, Visani E, Rotondi F, Scaioli V, Leonardi M, et al. Significance of multiple neurophysiological measures in patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(3):558-64.
26. Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Demertzi A, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Functional neurology.* 2011;26(1):25-30.
27. Wu DY, Cai G, Yuan Y, Liu L, Li GQ, Song WQ, et al. Application of nonlinear dynamics analysis in assessing unconsciousness: a preliminary study. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(3):490-8.
28. Thul A, Lechinger J, Donis J, Michitsch G, Pichler G, Kochs EF, et al. EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1419-27.
29. Sitt JD, King JR, El Karoui I, Rohaut B, Faugeras F, Gramfort A, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain.* 2014;137(Pt 8):2258-70.
30. Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B, et al. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Inj.* 2008;22(12):926-31.
31. Di Perri C, Thibaut A, Heine L, Soddu A, Demertzi A, Laureys S. Measuring consciousness in coma and related states. *World J Radiol.* 2014;6(8):589-97.
32. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, Boly M, Sarasso S, Casali KR, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med.* 2013;5(198):198ra05.
33. Pisani LR, Naro A, Leo A, Arico I, Pisani F, Silvestri R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced slow wave activity modification: A possible role in disorder of consciousness differential diagnosis? *Conscious Cogn.* 2015;38:1-8.
34. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, Boccagni C, Galardi G. EEG oscillatory states as neuro-phenomenology of consciousness as revealed from patients in vegetative and minimally conscious states. *Conscious Cogn.* 2012;21(1):149-69.
35. Lehenbre R, Marie-Aurelie B, Vanhaudenhuyse A, Chatelle C, Cologan V, Leclercq Y, et al. Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Functional neurology.* 2012;27(1):41-7.
36. Bonfiglio L, Piarulli A, Olcese U, Andre P, Arrighi P, Frisoli A, et al. Spectral parameters modulation and source localization of blink-related alpha and low-beta oscillations differentiate minimally conscious state from vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome. *PLoS One.* 2014;9(3):e93252.
37. Holler Y, Thomschewski A, Bergmann J, Kronbichler M, Crone JS, Schmid EV, et al. Connectivity biomarkers can differentiate patients with different levels of consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(8):1545-55.
38. Baccalá LA, Sameshima K, Takahashi D, editors. Generalized partial directed coherence. 2007 15th International Conference on Digital Signal Processing; 2007: IEEE.
39. Kaminski M, Blinowska KJ. A new method of the description of the information flow in the brain structures. *Biological cybernetics.* 1991;65(3):203-10.
40. Gersch W, Goddard G. Epileptic focus location: spectral analysis method. *Science.* 1970;169(3946):701-2.

41. Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 2004;63(4):669-73.
42. Gawryluk JR, D'Arcy RC, Connolly JF, Weaver DF. Improving the clinical assessment of consciousness with advances in electrophysiological and neuroimaging techniques. *BMC Neurol*. 2010;10:11.
43. Real RG, Veser S, Erlbeck H, Riseti M, Vogel D, Muller F, et al. Information processing in patients in vegetative and minimally conscious states. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1395-402.
44. Northoff G, Heiss WD. Why is the distinction between neural predispositions, prerequisites, and correlates of the level of consciousness clinically relevant?: Functional brain imaging in coma and vegetative state. *Stroke*. 2015;46(4):1147-51.
45. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, Charland-Verville V, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet*. 2014;384(9942):514-22.
46. Stender J, Kupers R, Rodell A, Thibaut A, Chatelle C, Bruno MA, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(1):58-65.
47. Fernandez-Espejo D, Bekinschtein T, Monti MM, Pickard JD, Junque C, Coleman MR, et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *NeuroImage*. 2011;54(1):103-12.
48. Demertzi A, Antonopoulos G, Heine L, Voss HU, Crone JS, de Los Angeles C, et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*. 2015;138(Pt 9):2619-31.
49. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*. 2010;133(Pt 1):161-71.
50. Huang Z, Dai R, Wu X, Yang Z, Liu D, Hu J, et al. The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state. *Human brain mapping*. 2014;35(5):1997-2008.
51. Kotchoubey B, Merz S, Lang S, Markl A, Muller F, Yu T, et al. Global functional connectivity reveals highly significant differences between the vegetative and the minimally conscious state. *J Neurol*. 2013;260(4):975-83.
52. Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*. 2007;68(12):895-9.
53. Qin P, Di H, Liu Y, Yu S, Gong Q, Duncan N, et al. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Human brain mapping*. 2010;31(12):1993-2002.
54. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362(7):579-89.
55. Charland-Verville V, Lesenfants D, Sela L, Noirhomme Q, Ziegler E, Chatelle C, et al. Detection of response to command using voluntary control of breathing in disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:1020.
56. Magee WL, Siegert RJ, Daveson BA, Lenton-Smith G, Taylor SM. Music therapy assessment tool for awareness in disorders of consciousness (MATADOC): standardisation of the principal subscale to assess awareness in patients with disorders of consciousness. *Neuropsychol Rehabil*. 2014;24(1):101-24.
57. Magee WL, Ghetti CM, Moyer A. Feasibility of the music therapy assessment tool for awareness in disorders of consciousness (MATADOC) for use with pediatric populations. *Front Psychol*. 2015;6:698.
58. Riganello F, Cortese MD, Dolce G, Lucca LF, Sannita WG. The Autonomic System Functional State Predicts Responsiveness in Disorder of Consciousness. *J Neurotrauma*. 2015;32(14):1071-7.
59. Cortese M, Riganello F, Arcuri F, Pugliese M, Lucca L, Dolce G, et al. Coma recovery scale-r: variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol*. 2015;15(1):186.
60. Sattin D, Giovannetti AM, Ciaraffa F, Covelli V, Bersano A, Nigri A, et al. Assessment of patients with disorder of consciousness: do different Coma Recovery Scale scoring correlate with different settings? *J Neurol*. 2014;261(12):2378-86.

61. Di H, Nie Y, Hu X, Tong Y, Heine L, Wannez S, et al. Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states. *BMC Neurol.* 2014;14:147.
62. Sattin D, Minati L, Rossi D, Covelli V, Giovannetti AM, Rosazza C, et al. The Coma Recovery Scale Modified Score: a new scoring system for the Coma Recovery Scale-revised for assessment of patients with disorders of consciousness. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation.* 2015;38(4):350-6.
63. Gilutz Y, Lazary A, Karpin H, Vatine JJ, Misha T, Fortinsky H, et al. Detailed behavioral assessment promotes accurate diagnosis in patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:87.

BIJLAGEN

Tabel 1: LZC, ApEn en cross-ApEn vergelijkingen bij UWS, MCS en controlegroep (Wu et al., 2011)

Conditie	LZC				ApEn				cross-ApEn			
	UWS	MCS	Controle	p	UWS	MCS	Controle	p	UWS	MCS	Controle	p
Gesloten ogen	0,23 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,34 ± 0,03	<0,01	0,50 ± 0,06	0,61 ± 0,04	0,69 ± 0,05	<0,01	0,64 ± 0,05	0,81 ± 0,05	0,88 ± 0,06	<0,01
<i>Auditieve stimulatie</i>												
Verbaal	0,23 ± 0,04	0,30 ± 0,04	0,38 ± 0,06	<0,01	0,50 ± 0,10	0,63 ± 0,08	0,77 ± 0,10	<0,01	0,65 ± 0,10	0,80 ± 0,12	0,95 ± 0,10	<0,01
Muziek	0,23 ± 0,03	0,28 ± 0,05	0,39 ± 0,08	<0,01	0,48 ± 0,09	0,60 ± 0,09	0,79 ± 0,10	<0,01	0,63 ± 0,10	0,78 ± 0,10	0,97 ± 0,09	<0,01
<i>Pijnlijke stimulatie</i>												
Reactief	0,24 ± 0,03	0,30 ± 0,04	0,37 ± 0,08	<0,01	0,52 ± 0,10	0,61 ± 0,08	0,74 ± 0,13	<0,01	0,65 ± 0,06	0,80 ± 0,07	0,94 ± 0,13	<0,01
Onverschillig	0,24 ± 0,03	0,30 ± 0,06	0,39 ± 0,07	<0,01	0,52 ± 0,10	0,63 ± 0,11	0,81 ± 0,10	<0,01	0,67 ± 0,07	0,80 ± 0,10	1,00 ± 0,11	<0,01

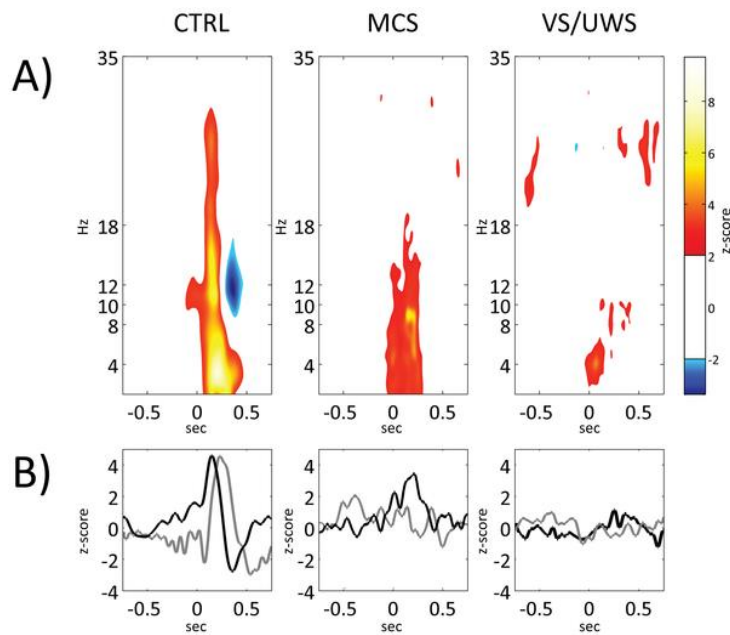
**Tabel 2: Classificatie van de resultaten, p-waarden and effectgroottes (IOCC-waarden)
(Holler et al., 2014)**

	MCS-UWS		
	accuraatheid	p-waarde	effectgrootte
Hjorth activity	0,65	0,1	0,23
Hjorth mobility	0,45	1	-0,23
Hjorth complexity	0,53	1	-0,05
brainrate	0,55	1	0,00
Wackermann σ	0,59	0,3	0,09
Wackermann ϕ	0,33	1	-0,50
Wackermann ω	0,45	1	-0,23
Hurst exponent	0,49	1	-0,14
Granger causality	0,63	0,2	0,18
coherence	0,45	1	-0,23
spectrum	0,57	0,4	0,05
Shannon entropy	0,57	0,4	0,05
approximate entropy	0,43	1	-0,27
Shannon knnk	0,59	0,3	0,09
Rényi knnk	0,69	0,05	0,32
Tsallis knnk	0,69	0,05	0,32
generalized variance	0,45	1	-0,23
Hilbert–Schmidt	0,55	1	0
kernel canonical	0,51	1	-0,09
Hoeffding	0,45	1	-0,23
Schweizer–Wolff’s κ	0,41	1	-0,32
distance correlation	0,37	1	-0,41
Rényi divergence	0,35	1	-0,45
Tsallis divergence	0,35	1	-0,45
max0, mean discr0,	0,43	1	-0,27
Hellinger distance	0,43	1	-0,27
Bhattacharyya	0,39	1	-0,36
Kullback–Leibler	0,33	1	-0,50
Cauchy–Schwartz div.	0,49	1	-0,14
energy distance	0,53	1	-0,05
correlation entropy	0,49	1	-0,14
Blomqvist’s β	0,31	1	-0,55
Spearman’s ρ	0,35	1	-0,45
cross entropy	0,47	1	-0,18
PLI	0,49	1	-0,14
PLV	0,45	1	-0,23
PDC	0,63	0,2	0,18
PDCE	0,57	0,4	0,05
GPDC	0,78	0,003*	0,50
DTF	0,80	0,001*	0,55
dDTF	0,67	0,09	0,27
ffDTF	0,63	0,2	0,18
imaginary coh	0,78	0,003*	0,50
partial coh	0,88	0,00001*	0,73
*significant (“False discovery rate” (FDR) gecorrigeerd)			

Tabel 3: Diagnostische resultaten volgens modaliteit (Stender et al., 2014)			
	Resultaten CRS-R		
	UWS	MCS	Totaal
<i>Klinische consensus diagnose</i>			
UWS	33 (37%)	18 (20%)	51 (57%)
MCS	2 (2%)	36 (40%)	38 (43%)
Totaal	35 (39%)	54 (61%)	89 (100%)
<i>FDG-PET</i>			
UWS	24 (21%)	5 (4%)	29 (26%)
MCS	12 (11%)	71 (63%)	83 (74%)
Totaal	36 (32%)	76 (68%)	112 (100%)
<i>Mentaal beeldwerk fMRI</i>			
UWS	25 (36%)	23 (33%)	48 (69%)
MCS	3 (4%)	19 (27%)	22 (31%)
Totaal	28 (40%)	42 (60%)	70 (100%)

Tabel 4: Diagnostische kenmerken volgens modaliteit (Stender et al., 2014)			
	Klinische consensus diagnose	FDG-PET	Mentaal beeldwerk fMRI
Voltooide onderzoeken (van de 122)	122 (100%)	112 (91%)	72 (59%)
Aantal interpreteerbare onderzoeken (van de voltooide)	89 (73%)	112 (100%)	70 (97%)
Globale congruentie met CRS-R (95% CI)	78% (68–85%)	85% (77–90%)	63% (51–73%)
Congruentie met de CSR-R-diagnoses van UWS (95% CI)	95% (82-99%)	67% (49–81%)	89% (71–98%)
Sensitiviteit voor MCS (95% CI)	67% (52-79%)	93% (85–98%)	45% (30–61%)
Globale uitkomstvoorspelling (95% CI)	..	74% (64–81%)	56% (43–67%)
Positieve uitkomstvoorspelling (95% CI)	..	67% (55–77%)	63% (41–81%)
Negatieve uitkomstvoorspelling (95% CI)	..	92% (76–98%)	52% (38–66%)
CI = betrouwbaarheidsinterval			

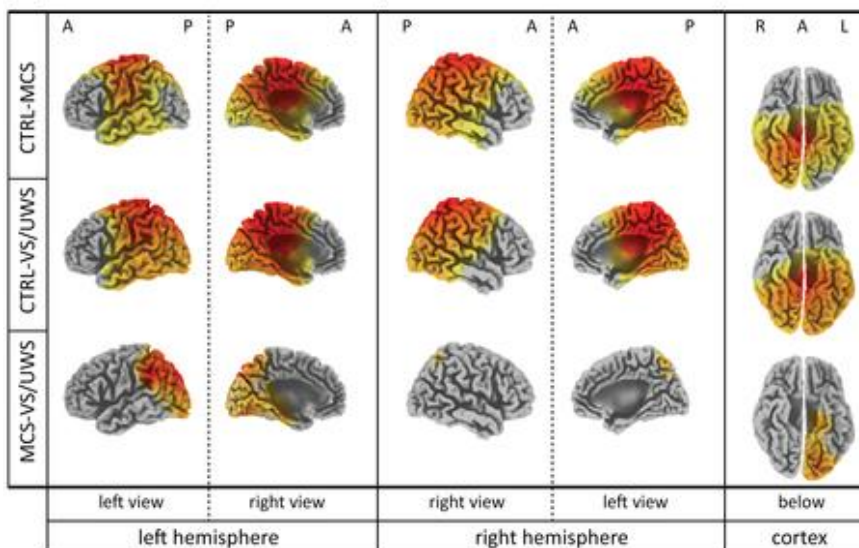
Tabel 5: Diagnostische precisie van regionale metabole metingen (MCS-UWS) (Stender et al., 2015)		
Regionale meting	AUC (95% CI)	Beste classificatiecijfer (%)
CMRglc, cortex	0,73 (0,56-0,9)	74
CMRglc, maximum difference map	0,87 (0,76-0,99)	80
CMRglc, precuneus	0,74 (0,66-0,95)	74
Variabiliteit in CMRglc	0,86 (0,73-0,99)	83
AUC = gebied onder de ROC-curve; CI = betrouwbaarheidsinterval; CMRglc = snelheid van het cerebraal glucosemetabolisme		



Figuur 1: groepsgemiddelde tijd-frequentie z-scores mappen (panel A), en tijdsverloop van zowel BRO als lage bètabanden (panel B) (Bonfiglio et al., 2014):

Panel A: tijd-frequentie bins met $|z| < 1.96$, ($p > 0.05$) werden ongekleurd gelaten. Elke map is een intragroep z-scoremap.

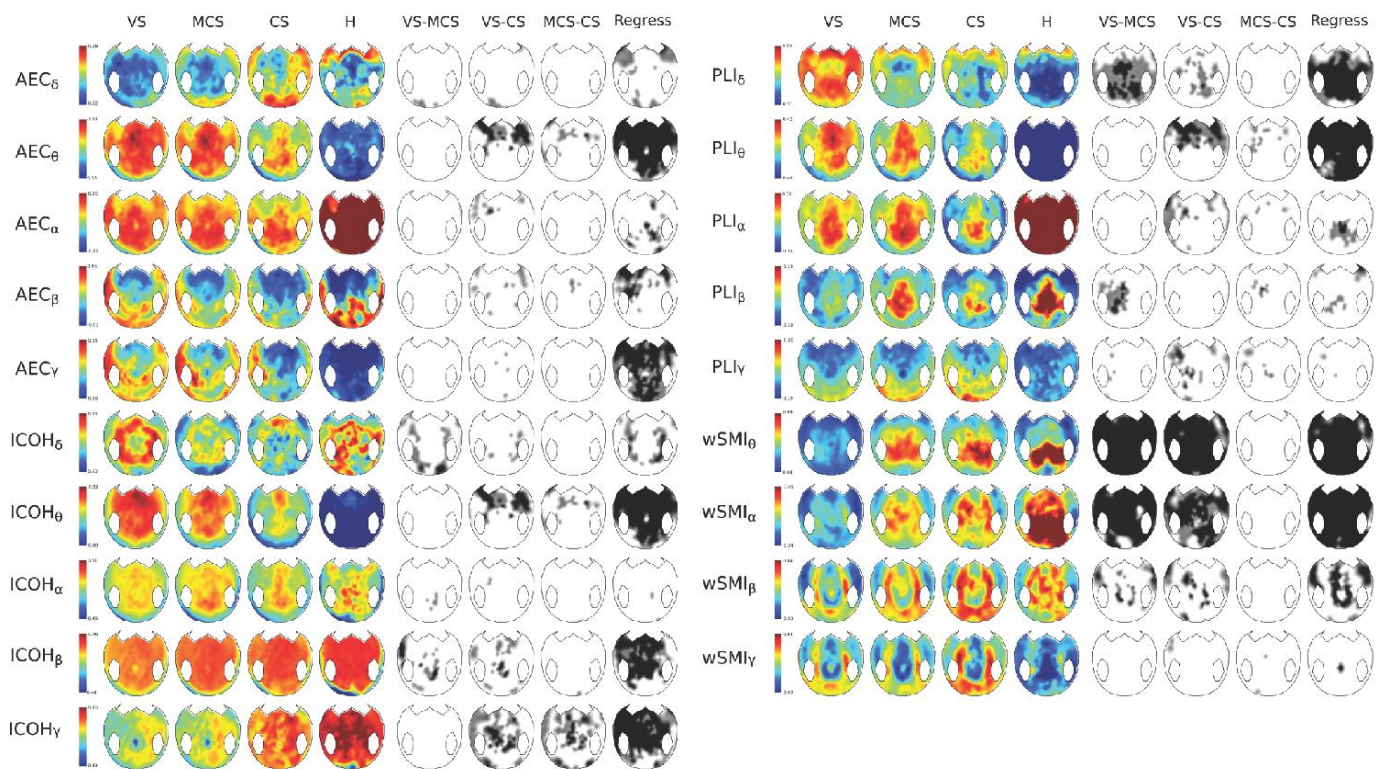
Panel B: elke plot verwijst naar één groep met de eerste de controle (CTRL), de tweede MCS en de derde UWS.



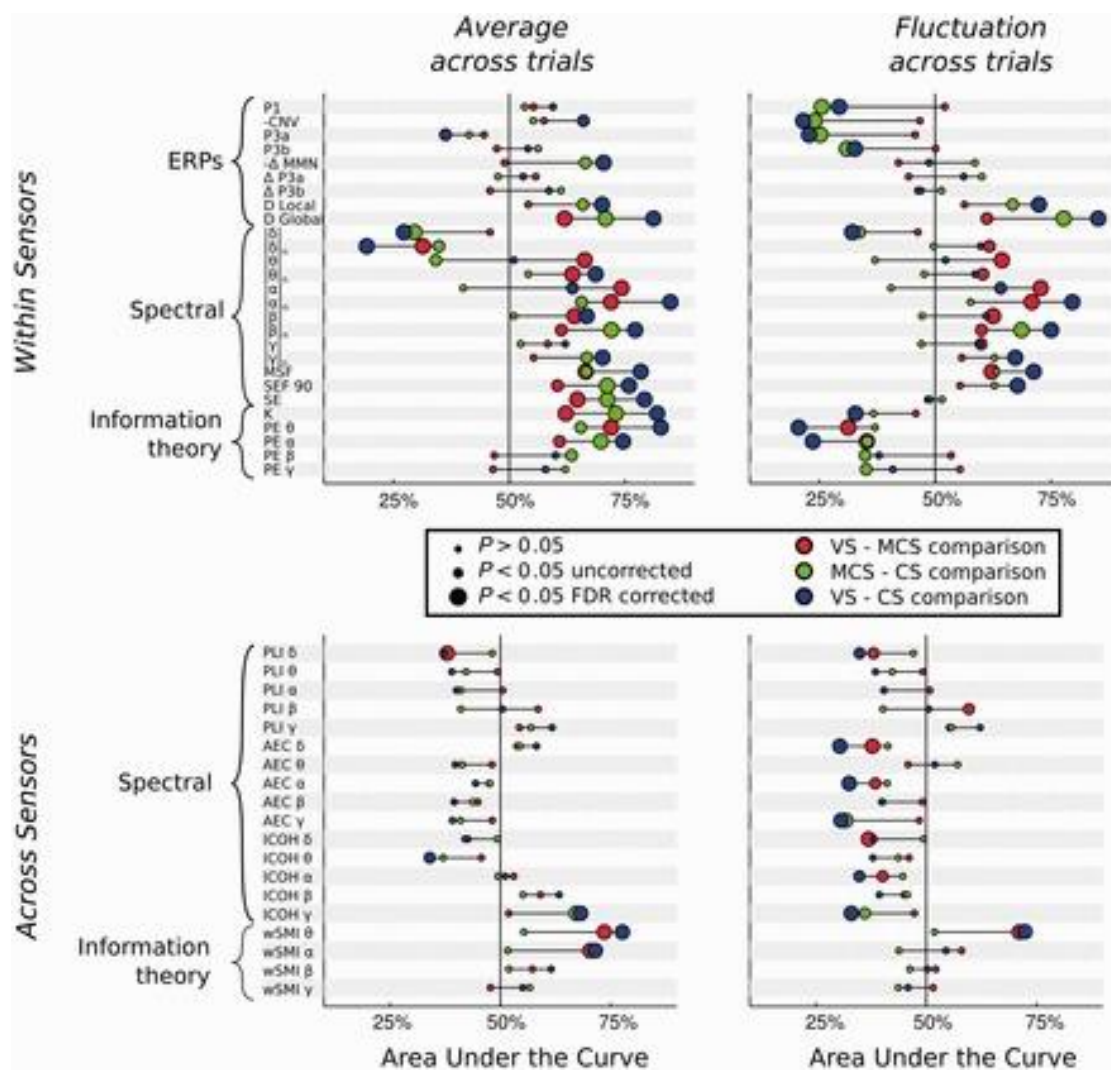
Figuur 2: Tussen groepen post-hocs (CTRL-MCS, CTRL-UWS and MCS-UWS) voor laag-bèta stroomdensiteiten (Bonfiglio et al., 2014):

Enkel voxels met een t-waarde corresponderend aan een p-waarde lager dan 0,05 zijn voorgesteld. De t-waarden worden progressief groter van gele tonen naar rode tonen. A = anterieure cortex, P = posterieure cortex, R = rechter hemisfeer, L = linker hemisfeer.

controlegroep (CTRL) toont een hogere stroomdensiteit op de middellijn centroposterieure cortex van beide hemisferen in vergelijking met zowel MCS- als UWS-groep. De posterieure cingulate cortex (PCC) – samen met de anterieure cingulate cortex (ACC) en paracentrale lobule – bleek de corticale regio te zijn waar de grootste verschillen opgemerkt werden tussen CTRL en DOC en ook tussen MCS en UWS. CTRL-personen vertoonden een hogere corticale activiteit op de dorsolaterale centroposterieure regio's van beide hemisferen wanneer vergeleken met DOC met de uitzondering van de temperopariëto-occipitale junctie (TPOJ) die de hoogste stroomdensiteitsniveau's had vergelijkbaar met die van MCS-patiënten. MCS-patiënten toonden een hogere corticale activiteit op beide temperopariëtale juncties in vergelijking met UWS-patiënten.



Figuur 3: Scalp topografie van alle berekende EEG-connectiviteitsmetingen (Sitt et al., 2014): de topografische 2D-projecties (top = front) van elke meting is geplot voor elke bewustzijnstoestand (kolom 1 = UWS, 2 = MCS, 3 = CS, 4 = gezonde controles = CS). Kolom 5 tot 7 geven aan of er significante verschillen werden geobserveerd bij deze toestanden (zwart = $p < 0,01$; lichtgrijs = $p < 0,05$; wit = niet significant; ongecorrigeerd voor het aantal geteste elektroden). De achtste kolom toont de statistische regressieanalyse van de meting over de toestanden (UWS < MCS < CS < gezonde controles; zwart = $p < 0,01$; lichtgrijs = $p < 0,05$; wit = niet significant; ongecorrigeerd voor het aantal geteste elektroden)



Figuur 4: discriminatiekracht van alle metingen (Sitt et al., 2014):

Elke lijn voorziet een samenvatting van zijn respectievelijke meting. De lokalisatie van elke dot komt overeen met het gebied onder de ROC-curve (AUC) van een paarsgewijze vergelijking tussen twee toestanden van bewustzijn. Een AUC < 50% suggereert dat de overeenkomstige meting gecorreleerd is met de bewustzijnsgraad (UWS < MCS < controles (CS)). Een AUC > 50% suggereert een omgekeerde correlatie (UWS > MCS > controles).