

Fontys Paramedische Hogeschool

Opleiding tot fysiotherapeut



Het effect van elektrostimulatie van de N. Medianus op de alertheid bij patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand - literatuurstudie-

Mara van Dooren

Student nummer: 2165757

M.vandooren@student.fontys.nl

Versienummer: 1.0

Februari 2014 - Juni 2014

1. Personalia

Student

Naam: Mara van Dooren
Studentnummer: 2165757
Afstudeerperiode: Februari 2014 – Juni 2014
Adres: Lindeakkers 7
5091 RG Oostelbeers
Telefoonnummer: 06-53741833
E-mailadres: m.vandooren@student.fontys.nl
E-mailadres privé: maravandooren@hotmail.com

Gegevens verantwoordelijke organisatie

Naam: Fontys paramedische hogeschool
Adres: Ds. Th. Fliednerstraat 2
5600 AH Eindhoven
Telefoonnummer: 0877-877011
E-mailadres: paramedisch@fontys.nl

Docentbegeleider

Naam: Ingrid Janssen
E-mailadres: Ingrid.janssen@fontys.nl
Telefoonnummer: 0651367361

Voorwoord

Voor u ligt de afstudeerscriptie, die het resultaat is van een wetenschappelijk literatuuronderzoek, uitgevoerd voor de bachelor opleiding tot fysiotherapeut aan de Fontys Hogeschool in Eindhoven. Het onderwerp van deze afstudeerscriptie is het effect van stimulatie van de Nervus Medianus op de alertheid van patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand.

Tijdens mijn eindstage op het revalidatiecentrum Leijpark in Tilburg ben ik in aanraking gekomen met deze patiëntenpopulatie. Tijdens deze stage ben ik geconfronteerd met een patiënt die niet behandeld kon worden door medicatie. Er was echter geen andere behandeling mogelijk, waardoor de patiënt (uiteindelijk) ingestuurd moest worden naar het ziekenhuis. Na research van een alternatieve behandeling, de stimulatie van de Nervus Medianus, leek het mij interessant om meer te weten te komen over deze nog nieuwe behandelinterventie. Ik heb daarna een onderzoeksvraag geformuleerd met mijn stagebegeleider en heb deze opgestuurd naar de commissie die dit voorstel eerst goed moest keuren. Nu, 20 weken later is het onderzoek afgerond en informeer ik u over mijn bevindingen.

Deze afstudeerscriptie is mede tot stand gekomen met medewerking van volgende personen, die ik daarvoor bedank: Ingrid Jansen, voor haar begeleiding tijdens het gehele proces, Dr. Ed Cooper, voor het toesturen van studies en het beantwoorden van diverse inhoudelijke vragen, Rick Keijers en Roel Bijsterbosch voor het geven van feedback en als laatste Ronald Peijnenburg voor het aandragen van het onderwerp.

Ten slotte wil ik u plezier toewensen bij het lezen van deze afstudeerscriptie; hopelijk geeft het u een vernieuwende visie over dit onderwerp.

Mara van Dooren

Oostelbeers, mei 2014

Samenvatting

Achtergrond: Jaarlijks raken 1.000 tot 3.000 Nederlanders in een coma. Inmiddels wordt er medicatie gebruikt om de alertheid bij patiënten, die langer in een comateuze of vegetatieve toestand verkeren, te verbeteren. In enkele gevallen is dit niet mogelijk door co-morbiditeiten. Er zijn onderzoeken gedaan naar stimulatie van de Nervus Medianus, voor een verbetering van de alertheid. Deze zenuw heeft een perifeer portaal naar het centrale zenuwstelsel.

Vraagstelling: Wat is het effect van elektrostimulatie van de Nervus Medianus op de alertheid van patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand?

Methode: Tot 14 maart 2014 is in de databases PubMed, PEDro en Cochrane gezocht naar relevante studies met een uitgebreide zoekstrategie. De methodologische kwaliteit van de studies werd beoordeeld middels de PEDro-score lijst. Er werd gekeken naar de significantie en de absolute GCS in de studies.

Resultaten: Er zijn vijf studies geïnccludeerd in deze systematic review; vier RCT's of CCT's en één case studie. Alle studies lieten een verbetering van de GCS zien. Twee studies lieten een significante verbetering in alertheid zien bij de onderzochte patiëntenpopulatie ($P < 0.05$). Eén ander onderzoek had tegenstrijdig bewijs. De studies zijn allemaal beoordeeld met een goede tot redelijke methodologische kwaliteit.

Conclusie: Er is conflicterend bewijs om elektrostimulatie van de Nervus Medianus toe te passen om de alertheid te verhogen bij patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand. Wel laat het overgrote gedeelte van de studies een overwegend positief bewijs zien, in het voordeel van de stimulatie.

Abstract

Background: In the Netherlands, each year 1.000 to 3.000 people get into a coma. Nowadays medication is used to improve the alertness by patients that in are in a comatose or vegetative condition for a longer time. In some cases medication can't be used because of co-morbidity. There are several studies about median nerve stimulation, to improve alertness. This nerve has a peripheral portal to the central nervous system.

Question: What is the effect of median nerve stimulation on the alertness of patients in a comatose or vegetative state?

Method: Databases PubMed, PEDro and Cochrane were used up to March 14th 2014 to search for relevant articles. The methodological quality was assessed by the PEDro-score list. The data was analysed by significance and the absolute GCS written in the articles.

Results: Five studies have been included in this systematic review. Four RCT's or CCT's and one case study. All studies showed an improvement of the GCS. Two studies showed a significant improvement in alertness by the examined patient population ($P < 0.05$). One other study had a contradictory evidence. The range of the methodological quality score were good to reasonable quality.

Conclusion: There is conflicting evidence to the use of median nerve stimulation to increase alertness for patients in a coma or vegetative state. The majority of the articles show a predominantly positive evidence to use median nerve stimulation.

2. Inleiding

2.1. Achtergrond

Ieder jaar raken in Nederland ongeveer 1.000 tot 3.000 mensen in een coma.¹ Dit heeft verschillende oorzaken, te verdelen in twee hoofdgroepen: traumatisch en niet-traumatisch hersenletsel.²

De incidentie van traumatische hersenletsels bedraagt volgens Europese studies ongeveer 235 nieuwe slachtoffers op 100.000 inwoners per jaar, met een sterftecijfer van 6,4%.³ De Glasgow Coma Schaal bestempelt 79 tot 90% van de nieuwe slachtoffers als licht, 6 tot 12% als gemiddeld ernstig en 4 tot 9% als ernstig.³ Van de patiëntengroep met hersenletsel in Nederland zijn er jaarlijks 4.000 tot 12.000 kinderen en jongeren die traumatisch hersenletsel oplopen. Naar schatting worden 8% van deze jongeren na een ziekenhuisperiode opgenomen in een revalidatiecentrum.⁴

Coma is een toestand van bewusteloosheid gekenmerkt door het falen van het systeem dat de mate van alertheid, aandacht en concentratie bepaalt, het ascending reticular activating system (ARAS).^{5,6} Vanuit de formatio reticularis stijgen vezels op die de hersenschors activeren; een groot deel van deze vezels bereikt de lobus frontalis.⁶

De alertheid van personen in coma wordt gemeten met de Glasgow Coma Schaal (GCS).⁷⁻¹⁰ Sinds 1974 wordt deze schaal gebruikt om op een uniforme en eenvoudig overdraagbare manier het bewustzijnsniveau van de patiënt in coma te bepalen.¹⁰ Hiermee kan men de omvang van een bewustzijnsstoornis op ieder moment vastleggen, en adequaat anticiperen op eventuele complicaties. De GCS is internationaal bruikbaar, door de uniforme score. Deze schaal scoort drie verschillende aspecten (de EMV-score): eye respons, motor respons en verbal respons. Ieder aspect levert punten op; samen kan dit een score geven tussen de 3 en 15 punten, waarbij een totale score van 8 of lager overeen komt overeen met een comateuze toestand.⁷⁻¹⁰

In Nederland kunnen patiënten die uit een coma komen op enkele plaatsen revalideren. Eén van die plaatsen is het revalidatiecentrum Leijpark in Tilburg.² Dit revalidatiecentrum heeft een afdeling genaamd Vroege Intensieve Neurorevalidatie, waar kinderen en jongeren van 0 tot 25 jaar in een vegetatieve of laagbewuste toestand liggen, waaraan een periode van coma vooraf is gegaan. Deze jongeren krijgen een stimulatieprogramma aangeboden met paramedische behandelingen om weer bewustzijn te creëren.² Na een maand bevinden 20 tot 25 van deze jongeren met hersenletsel zich nog in vegetatie of laagbewuste toestand.¹¹

Doordat patiënten soms langere tijd niet alert zijn door het falen van het ARAS kan niet gekeken worden naar overplaatsing, of verder worden gegaan met een effectieve behandeling. Ook is er een betere prognose als patiënten sneller alert zijn.¹² Het hebben van een hoge leeftijd en een lage alertheid, gemeten met de GCS, zorgt namelijk voor een slechtere prognose.^{11,12}

Inmiddels zijn er enkele medicijnen op de markt die een verbetering van de alertheid opleveren. De meest gebruikte vorm van deze medicatie is Amantadine. Dit is een wetenschappelijk bewezen behandeling met medicatie die in staat is de alertheid van een patiënt te verhogen tijdens een

comateuze of vegetatieve toestand.¹⁴⁻¹⁷ Niet alle patiënten kunnen behandeld worden door middel van het toepassen van medicatie, dit in verband met de aanwezigheid van co-morbiditeiten en de bijwerkingen van de medicatie. Patiënten die niet met medicatie behandeld worden, kunnen in Nederland geen alternatieve behandeling krijgen, omdat die nog niet bekend is.

In het buitenland zijn enkele studies gedaan naar het gebruik van elektrostimulatie van de Nervus Medianus waardoor de alertheid van patiënten verhoogd zou kunnen worden.^{18-19,21-24} Het concept elektrostimulatie van de perifere zenuwbanen zoals de Nervus Medianus, is gebaseerd op de hypothese dat elektrostimulatie door middel van perifere routes, centrale gebieden in de hersenen kan bereiken.¹⁹

Voor de rechter Nervus Medianus wordt gekozen omdat deze een perifeer portaal naar het centrale zenuwstelsel heeft.¹⁸ De spinoreticulaire component van de zenuwbaan van de Nervus Medianus synapteert met de neuronen van het ARAS.¹⁸ Tevens is de sensorische representatie van de hand in de cortex disproportioneel groter, in vergelijking met andere gedeelten van het lichaam.¹⁸

De verbetering in het niveau van bewustzijn komt door de verhoging van het dopamine en norfephrine niveau, wat geïnduceerd wordt door de elektriciteit.¹⁸ Deze elektriciteit wordt met een transcutane elektrische neurostimulator (tens) toegediend.²² Ook de toename van de bloedstroom in het cerebrum, die kort na de start van de zenuwstimulatie meetbaar is, is een belangrijke factor bij de stimulatie om bij bewustzijn te komen.¹⁸

Van deze onderzoeken is echter tot op heden geen recente systematische review geschreven, die de alertheid bij deze patiëntenpopulatie, na behandeling door middel van elektrostimulatie van de Nervus Medianus, beschrijft. Daarom zal er nu een systematische review geschreven worden over het effect van deze behandelinterventie op de alertheid van patiënten in comateuze of een vegetatieve toestand.

2.2. Probleemstelling

Een aantal patiënten in comateuze of een vegetatieve toestand hebben een langere tijd een lage alertheid. Vaak zijn er patiënten die door co-morbiditeit of bijwerkingen van de medicatie niet in aanmerking komen voor een behandeling met medicatie; hierdoor kan er op korte termijn vaak geen alertheidverhoging plaatsvinden. Dit resulteert in een belemmering van het behandelproces en daardoor ook in het herstelproces. Ook is er een slechtere prognose voor patiënten met een lage alertheid gemeten met de GCS.

2.3. Vraagstelling

Wat is het effect van elektrostimulatie van de Nervus Medianus op de alertheid van patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand?

2.4. Doelstelling

Deze literatuurstudie heeft als doel om kritisch te kijken naar een andere behandelmogelijkheid dan medicatie, om een patiënt in een comateuze of vegetatieve toestand sneller alert te krijgen, zodat een vervolgbehandeling sneller ingezet kan worden en de kans op een optimaal herstel wordt vergroot. Naar aanleiding van de gevonden literatuur zou er een aanbeveling gedaan kunnen worden over het gebruik van elektrostimulatie op de Nervus Medianus bij deze patiëntenpopulatie.

2.5. Operante definities

Coma

De patiënt heeft geen slaap-waak ritme en de ogen zijn gesloten. Er is geen tot een slechte controle van de basale lichaamsfuncties, zoals ademhaling, lichaamstemperatuur, bloeddruk. De meeste tijd zijn er geen reacties op prikkels zichtbaar, maar op pijnprikkels kunnen reflexbewegingen optreden. Een periode van coma duurt vrijwel nooit langer dan vier tot zes weken.¹⁸

Vegetatieve toestand

De patiënt heeft wel een slaap-waak ritme, maar heeft nog geen adequaat dag-nacht ritme. In deze fase vindt grotendeels herstel plaats van basale lichaamsfuncties en er is geen beademing meer nodig. In deze fase kan een patiënt geen reacties laten zien maar, soms is op grote prikkels wel een vertraagde reflex-activiteit zichtbaar. Tenslotte kan een patiënt reacties geven in gestimuleerde lichaamsdelen.¹⁸

Laag bewuste toestand

Wanneer de patiënt gerichte reacties gaat vertonen komt hij in laagbewuste toestand. Het alertheidniveau gaat van laag, en fluctuerend naar hoger en meer stabiel. In eerste instantie worden eenvoudige opdrachten uitgevoerd die vooral een beroep doen op automatische handelingen. Daarnaast zijn soms emotionele reacties zichtbaar als reactie op familieleden. De communicatie met de omgeving begint op gang te komen, al is dat aanvankelijk beperkt tot het aangeven van 'ja' en 'nee', op wat voor manier dan ook. De reacties worden steeds consequenter en meer adequaat uitgevoerd en/of zijn complexer van aard. Gedragmatige stoornissen en/of cognitieve stoornissen zijn in deze fase in sterke mate aanwezig.¹⁸

Bewust

De patiënt reageert adequaat en is meer gericht op de omgeving, waarbij functionele en begrijpelijk wederzijdse communicatie mogelijk is. Wel kunnen in deze fase nog cognitieve en gedragmatige stoornissen aanwezig zijn.¹⁸

Alertheid

Wanneer een patiënt een hogere alertheid krijgt wil dat zeggen dat de patiënt overgaat naar een andere fase. Dus iemand gaat van coma naar de vegetatieve toestand en van de vegetatieve toestand naar een laag bewuste toestand om zo uiteindelijk bewust te worden. Dit wordt bedoeld met een verbetering van de alertheid.

3. Methode

3.1. Zoekstrategie

Voor deze literatuurstudie werd tot 14 maart 2014 op systematische wijze gezocht in de verschillende databases, zoals PubMed, Pedro en Cochrane. De zoekstrategie die werd gebruikt voor PubMed, wordt weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 1 : Zoektermen gebruikt in PubMed.

PubMed
Fase 1: ("median nerve stimulation" OR "electrical stimulation" OR "transcutaneous electric nerve stimulation" OR "electric stimulation therapy")
Fase 2: ("coma" OR "vegetative state" OR "coma, post-head injury" OR "minimally conscious state")
Fase 3: #1 AND #2
Fase 4: ("arousal" OR "consciousness" OR "ascending reticular activating system" OR "conscious level")
Fase 5: #1 AND #2 AND #4
Fase 6: Deep brain stimulation
Fase 7: #5 NOT #6

Deze zoektermen werden tevens gebruikt om in de overige databases toe te passen. Daar werden deze woorden ook met elkaar gecombineerd om tot een goede zoekterm te komen.

3.2. Inclusie en exclusiecriteria

Inclusiecriteria

Een studie is opgenomen in deze literatuurstudie indien:

- Studies in het Engels of het Nederlands te verkrijgen zijn.
- Studies geschreven zijn tussen 1995 en 2014.
- Studies gaan over elektrostimulatie van de Nervus Medianus.
- Studies gaan over coma-, vegetatieve- of laagbewuste patiënten.
- Studies gaan over de alertheid van deze patiëntenpopulatie.
- Studies waarbij het onderzoek uitgevoerd is op mensen.
- RCT's, CCT's, case studies en cohort studies.

Exclusiecriteria

Studies zijn niet opgenomen in deze literatuurstudie indien:

- Studies gaan over Deep Brain stimulation.
- Studies gaan over patiënten met Alzheimer.
- Het full-tekst van de studie niet verkregen kon worden.

3.3. Selectieprocedure

In de eerste fase werd gekeken naar de titels van de verschillende studies. Op basis van de titels zijn studies geïn- en geëxcludeerd. Vervolgens werd geselecteerd op duplicaten zodat er geen dubbele studies zijn meegenomen in deze literatuurstudie. Daarna werden de studies gescreend op basis van het abstract. Uiteindelijk bleven er een aantal studies over die volledig gelezen zijn en vervolgens geïn- of geëxcludeerd werden op de full-tekst. Tot slot zijn de literatuurlijsten van relevante studies gescreend om te constateren of er studies gemist werden. De gemiste studies zijn alsnog opgenomen in het onderzoek (sneeuwbal methode). De selectieprocedure staat overzichtelijk weergegeven in een flow-chart.

3.4. Kwaliteitsbeoordeling

Om de CCT's en RCT's te beoordelen op methodologische kwaliteit is er gebruik gemaakt van de PEDro-schaal. Dit formulier is verkregen via de fysiotherapie evidence database PEDro. Dit formulier is terug te vinden in bijlage I. De PEDro score is specifiek voor het beoordelen van fysiotherapeutische RCT's. De PEDro schaal bestaat uit 11 items waarvan er 10 gescoord worden op statistische en/of interne validiteit. Door alle positieve punten bij elkaar op te tellen komt er een classificatiescore zoals hieronder weergegeven in tabel 2.

Voor het beoordelen van de case studie ontbreekt een formulier om de methodologische kwaliteit te waarborgen.

Tabel 2: Classificatie PEDro score

PEDro score	Classificatie
9-10	Zeer goed
6-8	Goed
4-5	Redelijk
0-3	Slecht

3.5. Data extractie

Alle studies werden na de selectieprocedure verwerkt in een data-extractie tabel, om op deze wijze een overzicht te krijgen van de belangrijkste gegevens uit de gevonden studies. In de tabel zijn verwerkt: auteurs, publicatiejaar, het aantal deelnemende patiënten, patiëntgegevens, de interventie, de duur van de behandelinterventie, welke hertz (Hz) werd gebruikt tijdens de behandelinterventie, wat de GCS-score was vóór de behandelinterventie en wat de GCS- score was ná de behandelinterventie. Ook de P-waarden van de effectiviteit van de behandeling worden hierin genoemd.

3.6. Data-analyse

Alle studies werden geanalyseerd op de uitkomstmaat zoals beschreven in de studie. Er werd gekeken wat de GCS was vóór de behandeling met elektrostimulatie van de N. Medianus en vervolgens hoe de GCS is ná de behandeling. Ook volgde een vergelijking tussen de groep die behandeld wordt met elektrostimulatie en de controlegroep, als deze aanwezig is in het onderzoek. Er werd gekeken of het verschil vóór ten opzichte van ná de behandeling een significante verbetering betekend van de alertheid, zichtbaar gemaakt door de GCS-score. Een resultaat wordt significant bevonden wanneer de P-waarde <0.05 is.

Als alleen RCT's overblijven na de data-selectie zal er een best evidence synthese volgen volgens Van Tulder (tabel 3).

Op basis van de methodologische beoordeling van de studies is een best evidence synthese opgesteld. Hiermee kan de sterkte van het bewijs voor stimulatie van de Nervus Medianus bij de patiëntenpopulatie worden beschreven.

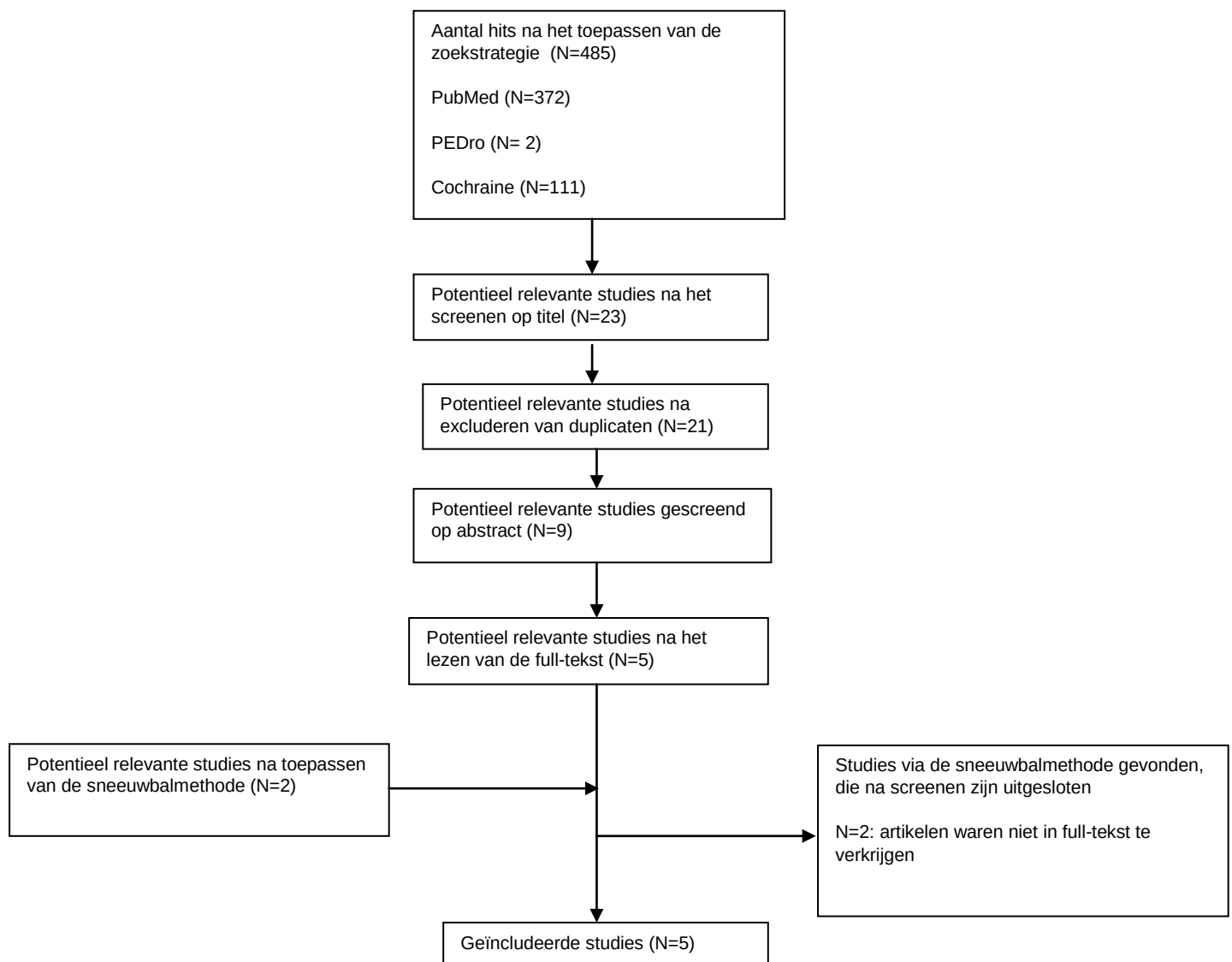
Tabel 3: Best evidence synthese volgens van Tulder

Niveau	
<i>Sterk bewijs</i>	Gebaseerd op statistisch significante resultaten gemeten in ten minste 2 RCT's van hoge kwaliteit, met pedro-scores van minimaal 4 punten.
<i>Matig bewijs</i>	Gebaseerd op statistisch significante resultaten, gemeten in ten minste 1 RCT van hoge kwaliteit en ten minste 1 RCT van lage kwaliteit (≤ 3 punten op pedro) of 1 CCT van hoge kwaliteit.
<i>Gering bewijs</i>	Gebaseerd op statistisch significante resultaten, gemeten in ten minste 1 RCT van hoge kwaliteit of ten minste 2 CCT's van hoge kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit).
<i>Aanwijzingen</i>	Gebaseerd op statistisch significante resultaten, gemeten in ten minste 1 CCT van hoge kwaliteit of RCT van lage kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit), of ten minste 2 studies van niet-experimentele aard met voldoende kwaliteit (in afwezigheid van RCT's en CCT's).
<i>Geen of onvoldoende bewijs</i>	In die gevallen waarin de resultaten van de geïnccludeerde studies niet voldoen aan de bovengenoemde niveaus van bewijskracht, of in die gevallen waarin conflicterende (statistisch significante positieve en statistische significante negatieve) resultaten aanwezig zijn tussen RCT's en CCT's, of in die gevallen waarin geen enkele studie geïnccludeerd kon worden.

4. Resultaten

4.1. Selectieprocedure

De resultaten van de zoekstrategie zijn weergegeven in de hierna opgenomen flowchart (figuur 1). De zoekstrategie resulteerde in een totaal van 485 studies. Hierbij zijn alle databases bij elkaar genomen. Na het screenen op titel en duplicaten bleven er 21 studies over. Na screenen op samenvatting, werden 9 studies geïnccludeerd. Veel studies waren niet full-tekst te verkrijgen, of beschreven een andere uitkomstmaat dan alertheid; daardoor zijn deze geëxcludeerd. Hierna bleven er 5 studies over. Tot slot zijn er via de sneeuwbalmethode nog 2 studies bijgekomen, maar die vielen af omdat er geen full-tekst van verkregen kon worden. Uiteindelijk zijn er 5 studies geïnccludeerd voor deze literatuurstudie. De zoekstrategieën die zijn toegepast in de verschillende databases zijn terug te vinden in bijlage II.



Figuur 1 Flowchart

4.2. Beoordeling methodologische kwaliteit

De vijf studies die geïncludeerd zijn voor deze studie zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. Hiervoor is voor vier studies gebruik gemaakt van het PEDro score beoordelingsformulier (bijlage I).^{19,21-23} De geïncludeerde studies bevatten echter ook een case studie.²⁴ Er is geen lijst waarmee de methodologische kwaliteit van deze case studie kan worden vastgesteld. Vanwege het ontbreken van een lijst om de methodologische kwaliteit te waarborgen, is deze ook niet vastgesteld. De scores van de beoordeelde studies zijn beschreven in onderstaande tabel (tabel 4). De classificatie varieerde van een redelijke tot een goede methodologische kwaliteit, waarbij drie studies een redelijke classificatie behaalden.²¹⁻²⁴ Eén studie behaalde een goede methodologische kwaliteitsclassificatie.¹⁹

Tabel 4: Methodologische kwaliteit RCT's en CCT's

Auteur	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Totaal
Christian V. Peri	Ja	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7/10
Dr. Ganesan Arumugam	Ja	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4/10
J. Brian Cooper	Ja	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	5/10
Jung-Tung Liu MD	Ja	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4/10
Legenda : 1. Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven? Ja/nee 2. Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen 0/1 3. Is de blindingprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation) 0/1 4. Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar? 0/1 5. Zijn de patiënten geblindeerd? 0/1 6. Zijn de therapeuten geblindeerd? 0/1 7. Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat? 0/1 8. Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïncludeerde patiënten? 0/1 9. Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd? 0/1 10. Is van ten minste een primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd? 0/1 11. Is van ten minste een primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd? 0/1												

4.3. Data extractie

Eén van de vijf opgenomen studies was een case studie.²⁴ Een studie met een kleine patiëntenpopulatie werd als pilot studie omschreven, maar verrichtte de methode als een RCT.¹⁹ Alle studies excludeerden patiënten met een drugs- en/of alcoholintoxicatie of zwangerschap.^{19,21-24} Ook patiënten met pacemakers en defibrillators werden geëxcludeerd in de verschillende studies.^{19,21-24}

4.3.1. Interventie karakteristieken

De stimulatie van de Nervus Medianus werd gegeven met 300 milliseconde (ms).^{19,21,23-24} Bij vier studies werd er gebruik gemaakt van 40 Hz elektriciteit^{19,21,23-24} en bij het onderzoek van J.T. Liu et al.²² was dat 35 Hz. Ook werd bij alle studies gebruik gemaakt van elektriciteit tussen de 15-20 milli-ampère (mA).^{19,21-24} Bij vier studies werden, indien mogelijk, de elektroden op de rechterhand geplaatst.²¹⁻²⁴ Bij het onderzoek van Christian V. Peri et al.¹⁹ werden de elektroden op de voorkeurshand geplaatst. Bij het onderzoek van J.T. Liu et al.²² kregen de patiënten met Nervus Medianus stimulatie daarnaast fysiotherapie om rigiditeit van de armen te voorkomen. Tevens beschreef deze studie de werking van stimulatie van de Nervus Medianus in samenwerking met hyperbare zuurstoftherapie. Dit is een therapie waarbij patiënten pure zuurstof toegediend krijgen in een ruimte onder druk.²⁵ Bij de studie van Dr G. Arumugam et al.²¹ werd de Nervus Medianus stimulatie gecombineerd met een sensorisch stimulatie programma voor de comapatiënten. Dit houdt in dat de patiënten in een stimulatieprogramma zaten waarbij ook andere therapeuten betrokken waren en daarnaast kregen de patiënten de stimulatie van de Nervus Medianus. De behandel frequentie was van 1 tot 12 uur per dag over een periode van minimaal één tot zes weken.^{19,21-24}

4.3.2. Patiëntkarakteristieken

Binnen de geïncludeerde studies was er een patiëntenpopulatie van in totaal 71 personen, variërend van 3 tot 41 patiënten per studie. Deze personen zijn allen geïncludeerd voor de onderzoeken. Dit betrof 24 vrouwen en 36 mannen. In de studie van Dr G. Arumugam et al.²¹ staan geen man/vrouw verhoudingen beschreven. De geïncludeerde leeftijd van de patiënten varieerde van 6 tot 66 jaar. De onderzochte patiënten hadden allen een GCS tussen 3 en 9 bij de start van het onderzoek. Al deze resultaten zijn terug te vinden in onderstaande tabel (tabel 5).

Tabel 5: Data-extractietabel

Referenties	Studie design	N*=	Leeftijd	Interventie experimentele groep	Interventie controle groep	Behandelfrequentie en duur
Christian V. Peri, et al. ¹⁹	RCT	10	Tussen 18 en 66 jaar	Median nerve stimulation 300 ms* intermittent pulses.	Sham stimulation	8 uur per dag, 14 dagen lang.
Dr Ganesan Arumugam, et al. ²¹	RCT	9	Tussen 18 en 45 jaar	Median nerve stimulation 300 ms* intermittent pulses	Sham stimulation, waarbij de intensiteit niet werd verhoogd	1 uur per dag
J. Bryan Cooper, et al. ²³	Double blind pilot study	6	Tussen 6 en 64 jaar	Median nerve stimulation	Sham stimulation	8 uur per dag, 14 dagen lang
Jung-Tung Liu, et al. ²²	CCT	41	Gemiddelde van 33.8 jaar	Median nerve stimulation 300 ms* asymmetric pulses	Median nerve stimulation en hyperbare zuurstoftherapie (HBO)*	10 uur per dag, over een minimale periode van 6 weken.
E.B. Cooper, et al. ²⁴	Case study	3	12, 14 en 16 jaar	Median nerve stimulation 300 ms*	-	8 - 12 uur per dag voor 1 tot 2 weken.

Vervolg data-extractie tabel

Referenties	Man/vrouw verhouding	Hz*/mÅ*	GCS* vóór de interventie	GCS* na de interventie	P-waarde	Opmerkingen
Christian V. Peri, et al.	8 mannen en 2 vrouwen	40 Hz ⁸ , 15-20 mÅ*	Tussen 3-8	Experimentele groep: Tussen 13 - 14 Controlegroep: Tussen 5 -11	P= 0.31	Stimulatie werd aangebracht op de voorkeurs hand
Dr Ganesan Arumugam, et al.	-	40 Hz*	Tussen 3-8	Experimentele groep: 7.6 Controle groep: 6.5	P=<0.05	De interventies werden gegeven in samenwerking met een sensorisch stimulatie programma. Stimulatie werd rechts aangebracht.
J. Bryan Cooper, et al.	2 mannen en 4 vrouwen	40 Hz*, 20 mÅ*	Tussen 4-8	Experimentele groep: Tussen 13 - 14 Controlegroep: Tussen 5 -11	-	Stimulatie werd rechts aangebracht.
Jung-Tung Liu, et al.	25 mannen en 16 vrouwen	35 Hz*, 20 mÅ*	MNS* 9,7,8 HBO+MNS* 8,9,9	MNS* 13,8,10 HBO+MNS* 15,9,10	MNS* P=0.007 HBO+MNS* P=<0.001	Patiënten kregen tevens fysiotherapie om rigiditeit in de armen te voorkomen. Stimulatie werd rechts aangebracht.
E.B. Cooper, et al	1 jongen 2 meisjes	40 Hz*, 15-20 mÅ*	4-?-4	15-?-8	-	Stimulatie werd rechts aangebracht. Bij één casus links in verband met gips om de rechter arm.

Noot: N, aantal geïncludeerde patiënten van de studie; GCS, Glasgow coma score; Hz, Hertz 1 hertz is gelijk aan 1 trilling per seconde; ms, milliseconde; mÅ, milli ampère; MNS, median nerve stimulation; HBO, hyperbare zuurstoftherapie, dit is een therapie waarbij de patiënten pure zuurstof toegediend krijgen, dit gebeurt meestal in een ruimte onder druk; ?, bij deze patiënt zijn geen Glasgow Coma Scores bekend gemaakt.

4.4. Resultaat op interventie

4.4.1. Stimulatie van de Nervus Medianus

Twee studies beschrijven de stimulatie van de Nervus Medianus in vergelijking met sham stimulatie.^{19,23} De studie van J.B. Cooper et al.²³ laat zien dat de patiënten in de experimentele groep acht uur per dag voor 14 dagen lang behandeld zijn met 40 Hz en 20 mÅ elektriciteit. De patiënten in de controlegroep ontvingen sham stimulatie. Er staat echter in de studie niets beschreven over de soort sham stimulatie. De stimulatie werd geplaatst op de rechterhand. In het onderzoek van J.B. Cooper et al.²³ staan geen P-waarden beschreven. Wel ging de experimentele groep in 14 dagen gemiddeld 6.4 punten omhoog op de GCS. De controlegroep daarentegen ging in 14 dagen 1.3 punten omhoog op de GCS.

In de studie van Christian V. Peri et al.¹⁹ werd het gebruik van stimulatie van de Nervus Medianus beschreven. Ook bij dit onderzoek werden de patiënten in de experimentele groep acht uur per dag gedurende 14 dagen behandeld met 40 Hz en 15-20 mÅ elektriciteit. De patiënten in de controlegroep ontvingen sham stimulatie. Er staat echter niets beschreven over de soort sham stimulatie die is toegepast. De stimulatie werd geplaatst op de voorkeurshand van de patiënt. Bij het onderzoek van Christian V. Peri et al.¹⁹ kwamen de patiënten met stimulatie van de Nervus Medianus gemiddeld twee dagen eerder uit coma dan de patiënten in de controlegroep. Dit verschil was echter niet statistisch significant ($P=0.31$). Vóór de interventie hadden de patiënten een GCS tussen de 3 en 8. Na de interventie had de experimentele groep een GCS van 13 tot 14 en de controlegroep een score tussen de 5 en 11.

Als laatste werd in de studie van E.B. Cooper et al.²⁴ het gebruik van stimulatie van de Nervus Medianus beschreven. Drie patiënten die allen in coma lagen werden door de onderzoekers beschreven. Deze drie patiënten kregen allen stimulatie van de Nervus Medianus om te ontwaken uit hun coma. Deze patiënten werden behandeld met 40 Hz, 15-20 mÅ elektriciteit. De stimulatie varieerde van 8 tot 12 uur per dag. Alle patiënten kregen 14 dagen de interventie. Twee van deze patiënten hebben na 14 dagen een GCS van 15; één patiënt heeft een verhoging van 4 punten op de GCS.

4.4.2. Stimulatie van de Nervus Medianus met sensorische coma stimulatie

In de studie van Dr. Ganesan Arumugam et al.²¹ wordt het gebruik van stimulatie van de Nervus Medianus gecombineerd met een coma stimulatie programma. De controlegroep ontving sham stimulatie, waarbij de intensiteit niet verhoogd werd. De patiënten kregen deze interventie naast het coma stimulatie programma. De patiënten ontvingen 1 uur per dag stimulatie met 40 Hz. Er is een significante verbetering van $P=<0.05$ bij zowel de controlegroep als de experimentele groep. De gemiddelde GCS van de controlegroep was vóór de interventie 3.5 in vergelijking met de 3.8 van de experimentele groep. Ná de interventie was de GCS van de controlegroep 6.5 en die van de experimentele groep 7.6.

4.4.3. Stimulatie van de Nervus Medianus en hyperbare zuurstoftherapie

De studie van Jung-Tung Liu et al.²² past de stimulatie van de Nervus Medianus toe en vergelijkt deze met stimulatie van de Nervus Medianus in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie. Beide groepen zorgden voor een significante verbetering van de GCS. De Nervus Medianus stimulatie in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie had echter een hoger significant verschil ($P < 0.001$) in vergelijking met de groep die uitsluitend behandeld werd met Nervus Medianus stimulatie ($P = 0.007$). De patiënten die alleen stimulatie van de Nervus Medianus ontvingen gingen gemiddeld 2.3 punten omhoog op de GCS, terwijl de patiënten met stimulatie van de Nervus Medianus in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie gemiddeld 2.7 punten omhoog gingen op de GCS.

Bij deze studie is ook nog onderscheid gemaakt in aandoeningen: de patiënten met een trauma laten een significant verschil zien ($P = 0.027$) ten opzichte van de patiënten met een beroerte ($P = 0.317$) of hypoxie ($P = 0.180$) bij toepassing van stimulatie van de Nervus Medianus.

Bij de behandeling van patiënten met een beroerte of trauma door middel van stimulatie van de Nervus Medianus in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie, is zichtbaar dat beide resultaten significant zijn ($P = 0.017$, $P = 0.003$).

5. Discussie

Het doel van deze literatuurstudie is om antwoord te krijgen op de volgende vraagstelling: wat is het effect van elektrostimulatie van de Nervus Medianus op de alertheid van patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand?

Uit het onderzoek kwam naar voren dat er een tegenstrijdig effect wordt waargenomen. Bij twee studies is er een significant verschil zichtbaar op de GCS bij de patiënten die werden behandeld met stimulatie van de Nervus Medianus in vergelijking met patiënten die sham stimulatie ontvingen.²²⁻²¹ In twee andere studies is inzichtelijk gemaakt dat voor patiënten met een stimulatie van de Nervus Medianus een (flinke) verbetering zichtbaar is van de GCS.²³⁻²⁴ Bij deze studies gingen de patiënten gemiddeld 7.3 punten omhoog op de GCS, dit met een range tussen de 4 en 11 punten. In deze studies werd niet gesproken over statistische significantie. In de studie van Christian V. Peri et al.¹⁹ wordt echter geconcludeerd dat er géén significant verschil is tussen patiënten die wel werden behandeld met stimulatie van de Nervus Medianus en patiënten die deze behandeling niet kregen. De patiënten die wel stimulatie van de Nervus Medianus ontvingen, verbeterden wel in hun GCS en ontwaakten gemiddeld twee dagen eerder uit hun coma, maar dit was geen significant verschil ten opzichte van de controlegroep. Uit dit onderzoek blijkt dat stimulatie van de Nervus Medianus in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie het beste toegepast kan worden. Dit blijkt uit studie van J.T. Liu et al.²² die de beste significante resultaten behaalde.

5.1. Level of evidence

Zoals eerder besproken zal de conclusie worden getrokken volgens de best evidence synthese van Van Tulder (tabel 3). Hierdoor wordt geconcludeerd dat deze studie géén of onvoldoende bewijs levert. Dit omdat er conflicterende resultaten aanwezig zijn tussen de RCT's en CCT's. Er zijn twee studies met een significant verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep.²¹⁻²² Maar ook is er een studie waarbij het verschil tussen de controlegroep en de interventiegroep niet significant is.¹⁹ Wel is bij de studie van Christian V. Peri et al.¹⁹ een opmerkelijk verschil zichtbaar in vergelijking met de rest van de studies. De elektroden zijn namelijk geplaatst op de voorkeurshand van de patiënten in plaats van op de rechter hand, die een portaal bevat naar het centrale zenuwstelsel.¹⁸ Ook is bij dit onderzoek niet beschreven wat voor sham stimulatie toegepast is.

Er kan echter wél gesteld worden dat als er gekeken wordt naar GCS er een sterk bewijs is in het voordeel van deze interventie, omdat alle patiënten een hogere score behalen op de GCS na de stimulatie van de Nervus Medianus.^{19,21-24} Ook is er een sterkere verbetering te zien in de experimentele groep in vergelijking met de controlegroep op de absolute GCS.

5.2. Sterke punten en beperkingen van deze studie

Er is systematisch gezocht in verschillende databases met een duidelijke zoekstrategie. Een beperking van deze studie is dat de zoekstrategie alleen uitgevoerd is door de auteur van deze literatuurstudie. Een betere kwaliteit kon worden gegarandeerd indien de zoekstrategie ook toegepast werd door een tweede en eventueel derde onderzoeker.

De selectieprocedure is uitgevoerd zoals in de methode is beschreven. Er zijn echter zes studies die geëxcludeerd zijn door het niet kunnen verkrijgen van de full-tekst. Dit was ook niet mogelijk na contact met de docentbegeleider of de auteur van de studies. Dit leidt ertoe dat niet alle studies over dit onderwerp zijn meegenomen in deze systematic review, wat zou kunnen leiden tot een niet reëel beeld van de werkelijkheid.

Studies in dit onderzoek zijn zoveel mogelijk beoordeeld op methodologische kwaliteit.^{19,21-23} De studie van E.B. Cooper et al.²⁴ heeft geen methodologische kwaliteitsbeoordeling gehad, omdat het een case studie betreft en hiervoor geen specifieke beoordelingslijst bestaat. Een goede of slechte methodologische kwaliteit kan hierdoor niet vastgesteld worden.

De overige studies zijn door de auteur van dit onderzoek beoordeeld op methodologische kwaliteit.^{19,21-23} Hierbij spelen expertise en ervaring van de auteur een rol. Dit was het eerste onderzoek waarbij de auteur methodologische kwaliteit van een studie vaststelde. Bij meer ervaring en expertise van de auteur zou een betere kwaliteit van de beoordeling kunnen worden gegarandeerd. Dit omdat de auteur dan beter bekend zou zijn met de vragen en hoe deze vragen te interpreteren en een score eraan te verbinden.

Eén van de vragen bij de PEDro score vragenlijst gaat over de blinding van de patiënten. Hierover werd in de studies niets opgenomen.^{19,21-24} Patiënten in een coma zijn niet bij bewustzijn, waardoor je zou kunnen concluderen dat deze patiënten geblindeerd zijn. Zoals hiervoor beschreven is dit echter niet beoordeeld bij dit onderzoek; geen van de studies heeft punten gekregen op de vraag van de patiëntenblinding. Drie van de vier beoordeelde studies behaalden de classificatie redelijke methodologische kwaliteit²¹⁻²³ en de studie van Christian V. Peri et al.¹⁹ behaalde de classificatie goede methodologische kwaliteit. Juist laatstgenoemde studie stelde dat er geen significant verschil was tussen de controlegroep en de interventiegroep.¹⁹ Dit was de enige studie die de uitkomsten van de andere studies tegenspreekt.

In totaal is er bij deze systematic review een patiëntenpopulatie van 71, waarbij de groepen varieerden van 3 tot 41 patiënten. Dit is een kleine patiëntenpopulatie om uiteindelijk dit onderzoek ook daadwerkelijk toe te kunnen gaan passen in de praktijk. De leeftijden van de patiënten lagen ver uiteen; deze varieerden van 6 tot 66 jaar. Doordat dit dus geen homogene groep betreft, is het lastig de resultaten te interpreteren. Hoe jonger een patiënt des te beter is de plasticiteit van het brein van de motoriek. Deze is echter bij cognitive revalidatie juist beter bij oudere patiënten.²⁶ Ook herstellen jongeren vaak sneller en houden tevens minder klachten over in vergelijking met ouderen.²⁷ Dit

verschil wordt niet inzichtelijk gemaakt doordat alle leeftijdscategorieën zijn meegenomen bij dit onderzoek.

Bij de studie van J.T. Liu et al.²² wordt verschil gemaakt tussen de verschillende aandoeningen zoals trauma, beroerte en hypoxie. Dit is een sterk punt van de studie omdat daardoor onderscheid gemaakt kan worden in hersenaandoeningen en de werking van stimulatie van de Nervus Medianus op deze aandoeningen. De behandel frequentie van de patiënten liep uiteen van 1 tot 12 uur per dag gedurende 2 tot 6 weken.^{19,21-24} Dit is zeer variërend waardoor de interventie lastig te generaliseren is voor de praktijk, juist omdat er geen consistentie is. Wel zijn alle patiënten behandeld met 40 Hz en 15 tot 20 mA elektriciteit, waardoor bij de patiënten in alle studies dezelfde interventie toegepast werd. Zo kan worden geconcludeerd dat dit de beste Hz en mA is om toe te passen bij deze interventie. In vier studies werden de elektroden geplaatst op de rechterhand/-pols.²¹⁻²⁴ Bij de studie van Christian V. Peri et al.¹⁹ werd gekozen voor de voorkeurshand. Ook hebben alle studies andere controlebehandelingen. Zo werd er bij de studie van J.T. Liu et al.²² naast stimulatie van de Nervus Medianus tevens hyperbare zuurstoftherapie toegediend; dit zorgde voor een nog betere, statistisch significante, toename van de alertheid van de patiënten. Hierdoor zou er gesteld kunnen worden dat stimulatie van de Nervus Medianus in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie zorgt voor de beste kans op alertheidverhoging.²² Bij drie studies binnen dit onderzoek werd gebruik gemaakt van sham stimulatie bij de controlegroep.^{19,21,23} Enkel in de studie van Dr. Ganesan Arumugam et al.²¹ is beschreven welke vorm van sham stimulatie werd toegepast bij de controlegroep. Bij de twee andere studies is dit niet beschreven waardoor het lastig is deze onderzoeken te vergelijken, te reproduceren en te interpreteren.^{19,23} Door de verschillende controlebehandelingen is er geen consistentie in behandeling, waardoor er niet met zekerheid gesteld kan worden dat een interventie resultaat heeft ten opzichte van het niet toepassen van een interventie.

Niet iedere studie beschrijft P-waarden, waardoor het lastig is om de significantie van de studies te vergelijken. Bij drie studies staan wel P-waarden beschreven.^{19,21-22} Bij twee andere studies niet.²³⁻²⁴ Wel staan in iedere studie GCS beschreven waardoor toch een mogelijkheid bestaat om de studies te vergelijken met elkaar. De GCS is ook een representatieve factor in dit onderzoek, omdat ernaar gestreefd wordt dat patiënten zo snel mogelijk een GCS hebben van 15, zodat zij weer bewust zijn en verder kunnen met het revalidatie- of herstel traject.

De studie van Christian V. Peri et al.¹⁹, die geen statistisch significante verbetering laat zien, laat wel een absolute verbetering van de GCS zien. Tevens kwamen de patiënten in laatstgenoemde studie gemiddeld twee dagen eerder uit hun coma, ten opzichte van patiënten die niet behandeld werden met stimulatie van de Nervus Medianus.¹⁹ Deze studie gebruikte een andere methode voor het onderzoek dan de overige studies. De elektroden van de stimulatie werden namelijk geplaatst op de voorkeurshand in plaats van op de rechterhand. Dit kan een groot verschil maken in de stimulatie, juist doordat de rechter Nervus Medianus een portaal heeft naar het centrale zenuwstelsel.¹⁸ Door deze bevindingen in de studie van Christian V Peri et al.¹⁹ kan geconcludeerd worden dat het overgrote

gedeelte van de studies een overwegend positief bewijs levert, in het voordeel van de stimulatie van de Nervus Medianus om te zorgen voor alertheidverhoging bij patienten in een comateuze of vegetatieve toestand.

5.3. Aanbevelingen voor vervolgonderzoek en praktijk

Aanbevolen wordt om meer onderzoek te doen naar het toepassen van Nervus Medianus stimulatie om patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand alerter te krijgen. Uit bovenstaande resultaten zijn aanwijzingen naar voren gekomen dat Nervus Medianus stimulatie zou kunnen leiden tot een alertheidverhoging, echter zijn hier nu nog conflicterende bewijzen voor te vinden. Bij vervolgonderzoek zal rekening gehouden moeten worden met de controlegroep die sham stimulatie toegediend krijgt. Er zal duidelijk vermeld moeten worden welke sham stimulatie wordt toegepast. Ook zou het goed zijn tijdens een volgend onderzoek te zorgen voor een homogene groep, zowel voor wat betreft leeftijd als geslacht. Dit om duidelijkheid te krijgen bij welke leeftijd en welk geslacht het beste resultaat wordt waargenomen van de stimulatie. Verder zal er onderzoek gedaan moeten worden naar de juiste duur en frequentie van de behandeling; nu loopt die bij de reeds bestaande onderzoeken té ver uiteen. Daarnaast is het erg belangrijk de stimulatie te plaatsen op de rechterhand, omdat de rechter Nervus Medianus een portaal heeft naar het centrale zenuwstelsel.¹⁸

Aanbevelingen voor de praktijk: stimulatie van de Nervus Medianus is een interventie die kan leiden tot alertheidverhoging. Er zal echter rekening gehouden moeten worden met het gegeven dat het niet altijd tot alertheidverhoging zal leiden. Wel is stimulatie van de Nervus Medianus een niet-risicovolle oplossing voor de patiënten die niet behandeld kunnen worden door middel van medicatie. De beste manier om deze interventie toe te passen is om de stimulatie op de rechterhand te plaatsen en 40 Hz te gebruiken met 15-20 mA elektriciteit, omdat uit dit onderzoek blijkt dat dit een frequentie is die kan leiden tot een verhoging van de alertheid. De resultaten zullen vaak pas na twee weken zichtbaar zijn bij de patiënt.

5.4. Conclusie

De vraag aan het begin van dit onderzoek was: wat is het effect van elektrostimulatie van de Nervus Medianus op de alertheid van patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand?

Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat er conflicterend bewijs is om elektrostimulatie van de Nervus Medianus toe te passen om de alertheid te verhogen bij patiënten in een comateuze of vegetatieve toestand. Wel laat het overgrote gedeelte van de studies een overwegend positief bewijs zien, in het voordeel van de stimulatie van de Nervus Medianus. Verder onderzoek is vereist om deze behandelinterventie in te kunnen gaan zetten binnen de fysiotherapie.

Ook is naar voren gekomen uit dit onderzoek dat stimulatie van de Nervus Medianus bij voorkeur toegepast kan worden in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie. Dit geeft de hoogste kans op alertheidverhoging bij de patiënt.

6. Literatuurlijst

1. Hersenstichting. z.j.; Coma en niet-responsief waaksyndroom; 14 Februari 2014; <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/coma>.
2. Revalidatie Centrum Leijpark. VIN, Vroege Intensieve Neurorevalidatie voor kinderen en jongeren in een vegetatieve of laagbewuste toestand, Informatiepakket, 2009.
3. Europa I. De grote slaap. :20–2.
4. H.G.G. van Balen. A disability-oriented approach to long-term sequelae following traumatic brain injury: Thesis Katholieke Universiteit Nijmegen. 1997
5. G. Bryan Young. Coma. Disorders of Consciousness: Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009. 1157: 32-47.
6. Dr. Cranenburgh van, B. Neuro wetenschappen een overzicht. Tweede, licht gewijzigde druk, derde en vierde oplage. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2004
7. Gabbe BJ, Cameron P a, Finch CF. The status of the Glasgow Coma Scale. Emerg Med. 2003 Aug;15(4):353–60.
8. Application C, Emergency IN. THE GLASGOW COMA SCALE. 2006;14(8):30–6.
9. Glasgow THE, Scale C. Medical Classics. 2000;19(1):67–71.
10. Teasdale G, Jennett B. Glasgow Coma Scale (GCS) “ KEY .”1974;3.
11. H. Eilander. Children and Young Adults in a Vegetative or Minimally Conscious State after Brain Injury. 's-Hertogenbosch: Adr.Heinen Uitgevers, 2008.
12. Bates D. THE PROGNOSIS OF MEDICAL COMA. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2014 Feb 21];71(90001):i20–23.
13. Schedel- en hersenletsel. 2014;1–5.
14. Joseph T. Giacino, Ph.D., John Whyte, M.D. Et. Al. Placebo- COntrolled Trial of Amantadine for severe Traumatic Brain Injury. The New England Journal of Medicine. 2012, 366;9: 819-826
15. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. J Head Trauma Rehabil. 2002, 17;4: 300-313.
16. Patrick PD, Buck ML, Conaway MR, Blackman JA. The use of dopamine enhancing medications with children in low response states following brain injury. Brain Inj. 2003, 17;6: 497-506.
17. Sawyer E, Mauro LS, Ohlinger MJ. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. Ann Pharmacother. 2008, 42;2: 247-252.
18. Cooper, E. B., Scherder, E. J. a, & Cooper, J. B. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005, 15(3-4), 389–405. doi:10.1080/09602010443000317
19. Peri C V, Shaffrey ME, Farace E, Cooper E, Alves WM, Cooper JB, et al. Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month outcome. Brain Inj 2001 Oct. 15(10):903–10.
20. Wiel M, Eilander H. De paloc-s: de postacute bewustzijnsschaal voor het vaststellen van het bewustzijnsniveau van mensen met niet-aangeboren hersenletsel. Neuropraxis. 2005 Dec 9(6):164–70.

21. Arumugam, G., Shivananda, V., & Jose, N. (2013). Effect of right side median nerve stimulation along with multi sensory coma stimulation program on level of consciousness and neurobehavioural function among diffuse axonal injury patients - an experimental study, *Quick Response code*, 2013(3), 83–87.
22. Liu, J.-T., Lee, J.-K., Tyan, Y.-S., Liu, C.-Y., & Lin, T.-B. Change in cerebral perfusion of patients with coma after treatment with right median nerve stimulation and hyperbaric oxygen. *Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society*, 2008, 11(4), 296–301. doi:10.1111/j.1525-1403.2008.00179.x
23. Cooper, J. B., Jane, J. a, Alves, W. M., & Cooper, E. B. (1999). Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma. *Brain Injury (BI)* 1999, 13(4), 261–7.
24. Cooper, E.B., Cooper J.B. Electrical treatment of coma via the median nerve. *Acta Neurochir.* 2003, 87:7-10.
25. Ivhg, instituut voor hyperbare geneeskunde. z.j.; hyperbare zuurstoftherapie; 16 Mei 2014; <http://www.ivhg.nl/hbo/hyperbare-zuurstoftherapie/>
26. Cranenburgh, B. Van. (n.d.). *Neurale plasticiteit*, 1–21.
27. Sint Maartenskliniek, Traumatisch hersenletsel. *Huisarts en Wetenschap*. 2006 Feb: 49(2): 141-2.

PEDro scale

1. eligibility criteria were specified	no ☐ yes ☐ where:
2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	no ☐ yes ☐ where:
3. allocation was concealed	no ☐ yes ☐ where:
4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	no ☐ yes ☐ where:
5. there was blinding of all subjects	no ☐ yes ☐ where:
6. there was blinding of all therapists who administered the therapy	no ☐ yes ☐ where:
7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	no ☐ yes ☐ where:
8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	no ☐ yes ☐ where:
9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat"	no ☐ yes ☐ where:
10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	no ☐ yes ☐ where:
11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	no ☐ yes ☐ where:

The PEDro scale is based on the Delphi list developed by Verhagen and colleagues at the Department of Epidemiology, University of Maastricht (Verhagen AP *et al* (1998). *The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1235-41). The list is based on "expert consensus" not, for the most part, on empirical data. Two additional items not on the Delphi list (PEDro scale items 8 and 10) have been included in the PEDro scale. As more empirical data comes to hand it may become possible to "weight" scale items so that the PEDro score reflects the importance of individual scale items.

Bijlage II specifieke zoekopdrachten

Hieronder volgen de specifieke opdrachten zoals uitgevoerd in de databases.

PubMed

Fase 1: ("median nerve stimulation" OR "electrical stimulation" OR "transcutaneous electric nerve stimulation" OR "electric stimulation therapy")
Fase 2: ("coma" OR "vegetative state" OR "coma, post-head injury" OR "minimally conscious state")
Fase 3: ("arousal" OR "consciousness" OR "ascending reticular activating system" OR "conscious level")
Fase 4: Deep brain stimulation

Fase 1 AND 2 gaven 372 resultaten

Fase 1 AND 2 AND 3 gaven 89 resultaten

Fase 1 AND 2 AND 3 NOT 4 gaven 64 resultaten

PEDro

(Median nerve stimulation AND coma)

2 Resultaten

Cochrane

(Median nerve stimulation OR electrical stimulation OR transcutaneous electric nerve stimulation OR electric stimulation therapy AND coma OR vegetative state OR Coma, post, head-injury OR minimally conscious state AND arousal OR consciousness OR ascending reticular activating system OR conscious level)

111 Resultaten