

ALTERNATIEVE BENADERING BIJ LICHT TRAUMATISCH HERSENLETSEL

WELKE PATIËNTEN HEBBEN EEN GROTERE KANS OP LANGDURIGE KLACHTEN
NA EEN HERSENSCHUDDING?

LITERATUURSTUDIE



Student: Sanne van der Leij

Studentnummer: 383837

Scriptiebegeleider/ supervisor: M. Brouwer

Datum/Date: 3 juni 2022

| OPLEIDING TOT FYSIOTHERAPEUT, HANZEHOGESCHOOL GRONINGEN



**Hanzehogeschool
Groningen**
University of Applied Sciences



umcg

Centrum voor Revalidatie

Literatuurstudie naar de risicofactoren voor langdurige klachten na licht traumatisch hersenletsel: Welke patiënten hebben een grotere kans op langdurige klachten na een hersenschudding?

Een afstudeerproject van:
Sanne van der Leij

Opdrachtgever:
W. Piersma, arbeidsfysiotherapeut UMCG Centrum voor Revalidatie Beatrixoord

Begeleider:
M. Brouwer, docent Hanzehogeschool Groningen, opleiding tot Fysiotherapeut

Voorpagina afbeeldingrechten gekocht door De Realisator, via Envato Elements

Afstudeeropdracht Hanzehogeschool Groningen
Opleiding Fysiotherapie
Groningen, 3 juni '22

Voorwoord

Beste lezer,

Voor u ligt de scriptie “Alternatieve benadering bij licht traumatisch hersenletsel: welke patiënten hebben groter risico op langdurige klachten na een hersenschudding?”. In deze scriptie, in vorm van een literatuuronderzoek, wordt onderzocht hoe het komt dat er een aanzienlijk grote groep patiënten last van klachten blijft houden na licht traumatisch hersenletsel. Het antwoord op deze vraag is van belang om patiënt specifieke behandelingen aan te kunnen bieden aan deze groep patiënten. In deze behandeling zou de fysiotherapeut een grote rol kunnen spelen. Voor meer informatie hierover, verwijs ik u naar de scriptie van mijn jaargenoot Henri Klijnsma.

Deze scriptie is geschreven als afstudeeropdracht van de opleiding Fysiotherapie aan de Hanzehogeschool Groningen. Tussen februari 2022 en juni 2022 heeft de scriptie het grootste gedeelte van mijn tijd in beslag genomen. Het onderwerp van de scriptie werd aangedragen door UMCG Centrum voor Revalidatie Beatrixoord Groningen, een revalidatiecentrum dat veel patiënten ziet met langdurige klachten na licht traumatisch hersenletsel. Tijdens mijn onderzoeksperiode werd ik ondersteund en begeleid door Martin Brouwer. Ik wil hem dan ook graag bedanken voor de feedback en nodige ondersteuning. Ook wil ik Wessel Piersma van UMCG Centrum voor Revalidatie Beatrixoord bedanken voor de ruggespraak en mijn medestudent Henri Klijnsma, voor de vele brainstormsessies.

Gedurende het onderzoek heb ik me ontwikkeld in de competentie “wetenschap beoefenen”. Dit is een van de kerncompetenties passend bij de afstudeerfase van Hanze Hogeschool Groningen. Zowel het schrijven van een wetenschappelijke tekst als het analyseren van wetenschappelijke artikelen heeft mij veel nieuwe inzichten gegeven. Daarnaast ben ik veel te weten gekomen over het onderwerp van de scriptie en kijk ik er naar uit dit mee te nemen tijdens mijn huidige afstudeerstage in het ziekenhuis Nij Smellinghe te Drachten.

Ik hoop u het een en ander bij te kunnen brengen over dit interessante onderwerp.

Ik wens u veel leesplezier van mijn scriptie,

Sanne van der Leij

Groningen, juni 2022

Samenvatting

Aanleiding: Licht traumatisch hersenletsel is een veel voorkomend letsel. Over het algemeen herstelt dit letsel binnen 3 maanden, maar bij een bepaalde groep patiënten kunnen deze klachten soms zelfs langer dan een jaar aanhouden. Veel voorkomende symptomen hierbij zijn vermoeidheid, hoofdpijn en overprikkeling. Voor deze groep mensen is revalidatie een uitkomst: door een multidisciplinaire aanpak wordt er weer meer weerstand opgebouwd om de klachten te verminderen. Om in een vroeg stadium al een passende revalidatie aan te bieden, moet er worden begrepen waarom bepaalde patiënten wel langdurige klachten krijgen en waarom sommige juist niet.

Methode: Er is naar relevante literatuur gezocht tussen 7 maart en 18 april. Dit is gedaan in samenwerking met de mediatheek van Hanzehogeschool Groningen. Er is gezocht in PubMed en EBSCOhost met twee verschillende zoekstringen. De artikelen zijn geselecteerd met behulp van het onlineprogramma Rayyan. Hierin werden in- en exclusiecriteria geladen en werd hierop gescreend. De kwaliteit van de artikelen werd beoordeeld met QUIPS en op basis van CBO-schaal. De data waarop werd gezocht, waren voornamelijk de Odds Ratios en de significantie van relevante factoren.

Resultaten: In totaal zijn er zeven studies geïncludeerd. Een van deze zeven artikelen had een verhoogd risico op bias, door het ontbreken van het rekening houden met confounders. Omdat meerdere artikelen een analyse waren van eerder onderzoek, werden ook niet altijd de uitvallers beschreven. Uiteindelijk zijn er 3983 deelnemers geïncludeerd, waarvan het grootste gedeelte man was (65%). De meeste deelnemers hadden een Glasgow Coma Score van 15, wat gelijk staat aan licht hersenletsel. De meest voorkomende oorzaak van het letsel was een val (1703), maar de oorzaak met de meeste impact op de GOSE-score was geweldpleging ($P = 0.022$). Ook psychische voorgeschiedenis, comorbiditeiten, educatie, GCS-score en etniciteit/ras zijn factoren die geanalyseerd zijn en vormen een verhoogde kans op langdurige klachten na licht traumatisch hersenletsel.

Conclusie: Vrouwelijke patiënten hebben verhoogde kans op langdurige klachten. Net als patiënten met psychische problemen in de voorgeschiedenis, een GCS lager dan 13 hebben, hersenletsel hebben opgelopen door geweldpleging, minder jaren onderwijs hebben genoten en comorbiditeiten hebben die veel impact hebben op het dagelijks leven. Ook patiënten die behoren tot etnische of raciale minderheden hebben een vergrootte kans op langdurige klachten. Enkele van deze factoren zijn te beïnvloeden door goede nazorg, daarom moet er meer onderzoek gedaan worden naar het effect van nazorg bij patiënten die verhoogde kans hebben op langdurige klachten na licht traumatisch hersenletsel.

Keywords: Licht traumatisch hersenletsel, risicofactoren, prognose, hersenschudding

Summary

Background: Mild traumatic brain injury is a very common injury. In general, these kinds of injuries recover in three months, but a small group of patients have prolonged symptoms, much longer than three months. Most seen symptoms are headaches, fatigue, and sensory overload. Rehabilitation should be a great solution for this group of patients: thanks to a multidisciplinary approach, resilience is being build up to reduce symptoms. To set up an appropriate rehabilitation program early in the recovery phase, it must be clear why some people experience these prolonged symptoms and what we can do about it.

Method: Literature was searched in 4 databanks between the 7th of March and the 18th of April. This is done in collaboration with the library of Hanze University of Applied Sciences Groningen. Multiple search methods were used to make the search fit the databank. The articles were being selected and screening using the online program Rayyan. In- and exclusion criteria were uploaded in this program to screen them for relevance. Quality assessment was done by using QUIPS for risk of bias and CBO-score for overall article quality. Data was searched for Odds Ratios and significance of relevant factors.

Findings: A total of seven studies were included in this research. One of these seven articles had a higher risk of bias, due to the lack of considerations for confounders. Some of the other articles were analysis of previous done research in the same project and were missing important information, such as loss of follow-up. In the end, 3983 participants were included, the majority of whom were male (65%). Most participants had a Glasgow Coma Scale of 15, which is equivalent to mild brain injury. The most common cause of injury was a fall (1703), but the cause with the most impact on the GOSE-score, was assault ($P = 0.022$). Psychological history, comorbidity, education, GCS, and ethnicity/race are also factors that have been analyzed and show an increased risk of long-term complaints after mild traumatic brain injury.

Conclusion: Female patients have an increased risk of long-term complaints after mild traumatic brain injury. Just like patients with a history of mental health problems, a GCS lower than 13, who have experienced a brain injury before, have had fewer years of education, and have comorbidities that have a significant impact on daily functioning. Patients belonging to ethnic or racial minorities also have an increased risk of long-term complaints. Some of these factors can be influenced by aftercare, which is why more research needs to be done into effect of aftercare in patients who have an increased risk of long-term complaints after mild traumatic brain injury.

Keywords: mTBI, risk factors, prognosis, concussion

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
Samenvatting	4
Summary	5
Inleiding	7
Methode	8
<i>Onderzoeksopzet</i>	8
<i>Databases en zoekstrategie</i>	8
<i>Selectieprocedure</i>	8
<i>Methodologische kwaliteit</i>	9
<i>Data extractie</i>	9
<i>Data-analyse</i>	9
<i>Uitkomstmaten</i>	10
Resultaten	11
<i>Selectieprocedure</i>	11
<i>Methodologische kwaliteit</i>	11
<i>Flowchart resultaten</i>	12
<i>Studiekenmerken</i>	13
<i>Kenmerken onderzoekspopulaties</i>	17
<i>Resultatenanalyse</i>	18
Factoren gerelateerd aan medische gegevens	18
Mechanismes van ongeval	19
Demografische factoren	20
Discussie	22
<i>Kwaliteiten en beperkingen van dit onderzoek</i>	23
<i>Aanbevelingen voor verder onderzoek</i>	24
<i>Aanbeveling opdrachtgever</i>	24
<i>Relevantie van dit onderzoek</i>	25
Conclusie	26
Bibliografie	27
Bijlagen	30
<i>Bijlage 1: Zoektermen</i>	31
<i>Bijlage 2: QUIPS-lijst</i>	32
<i>Bijlage 3: GOSE</i>	34

Inleiding

In Europa kampen jaarlijks zo'n 2,5 miljoen mensen met traumatisch hersenletsel, waarvan de meesten worden gediagnostiseerd met licht traumatisch hersenletsel, in de volksmond ook wel een hersenschudding genoemd.¹ Een hersenschudding komt met veel problemen: op fysiek, cognitief, emotioneel en psychosociaal vlak heeft het een grote impact. Vergeet niet dat ook werk er onder kan lijden en dat kwaliteit van leven fors achteruit kan gaan.²

Het type hersenletsel waarover wordt gesproken, is vaak niet aanwijsbaar op een CT, maar dat maakt de klachten niet minder serieus.¹ Traumatisch hersenletsel wordt beoordeeld met de Glasgow Coma Scale (GCS), waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen licht (13-15pt), gemiddeld (12-9pt) en ernstig (8-3pt) hersenletsel. Licht traumatisch hersenletsel is het meest voorkomende type hersenletsel.³ In de eerste 24-48 uur van het hersenletsel wordt vaak (relatieve) fysieke en cognitieve rust aangeraden, dit komt vooral voor na hersenschuddingen gerelateerd aan sportactiviteit. Hierna volgt het gradueel terugkeren naar werk, school en sociale activiteiten. Bedrust wordt in elk geval afgeraden. Dit is vooral van belang om langdurige symptomen tegen te gaan.⁴ Over het algemeen herstelt een hersenschudding binnen 7-10 dagen en in het uiterste geval binnen 3 maanden. Meer dan de helft van de patiënten is na een maand alweer aan het werk. Na zes maanden is dit zelfs 80% van de patiënten, volgens het onderzoek van Bloom et al. (2018).⁵

Toch wijst onderzoek uit dat een deel van de patiënten met licht traumatisch hersenletsel niet binnen 3 maanden herstelt van de bijkomstige klachten.⁶ Uit een Nederlands onderzoek van Van der Vlegel, Polinder, Toen, Panneman en Haagsma (2021) blijkt dat, van de 1282 participanten, 282 zijn gediagnostiseerd met Post-Concussion Syndrome (PCS). Er was echter een veel grotere groep (48,3%) die een jaar na het ongeval nog steeds last had van klachten, zonder de diagnose, maar met minimaal 1 symptoom.⁷ Een van de meest kenmerkende klachten is aanhoudende vermoeidheid, gevolgd door slaapstoornissen.⁸ Sinds afgelopen eeuw wordt deze patiëntgroep erkend, maar is nog steeds weinig onderzoek gedaan naar een behandeling voor deze groep.³

In Nederland wordt voor deze groep patiënten vaak een interdisciplinaire aanpak in de derde lijn aangeboden, zoals in UMCG Centrum voor Revalidatie Beatrixoord. Hierbij wordt er onder begeleiding van een revalidatiearts een behandelplan opgesteld en wordt deze uitgevoerd door bijvoorbeeld de fysiotherapeut, ergotherapeut en psycholoog. Ook speelt ontspanning een belangrijke rol tijdens de revalidatie.⁹⁻¹⁰ Een revalidatieprogramma zou moeten bijdragen tot het functioneren van de patiënt en in sommige gevallen de situatie van de patiënt juist meer verbeteren dan bij spontaan herstel.¹¹ Volgens het artikel van Andelic et al. (2021) is er voornamelijk vraag naar fysiotherapie, ergotherapie, logopedie en cognitieve rehabilitatie. Dit is dan ook de reden dat het belang ligt bij een multidisciplinaire aanpak van deze klachten.¹¹

Om patiënten een betere revalidatie aan te kunnen bieden, moet er worden gekeken naar de oorzaken van deze langdurige klachten; wat zorgt er voor dat patiënt A meer en langer klachten heeft dan patiënt B? Het doel van deze scriptie is dan ook om de oorzaken van de langdurige klachten te onderzoeken, om zo in de toekomst betere, gepersonaliseerde behandelingen aan te kunnen bieden. Deze scriptie richt zich dan ook op de factoren die meespelen in de voorspelling voor langdurige klachten. Ofwel:

“Welke patiënten hebben een grotere kans op langdurige klachten na een hersenschudding?”

Methode

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek naar de oorzaken van langdurige klachten na een hersenschudding, is gedaan in de vorm van een literatuuronderzoek. Op basis van eerdere cohortstudies en gerandomiseerde control trials wordt er gekeken naar factoren die invloed hebben op de klachtenduur na licht traumatisch hersenletsel. Dit onderzoek tracht de basis te bieden voor een aanbeveling over de factoren waarmee rekening gehouden dient te worden bij langdurige klachten na hersenletsel. Verder wordt er gekeken naar hoe deze gegevens benut kunnen worden in de fysiotherapeutische revalidatie.

Databases en zoekstrategie

In de periode tussen 7 maart en 18 april 2022 is er systematisch gezocht in de databases Pubmed, MedLine, Biomedical Reference Collection, CINAHL en Psychology and Behavioral Sciences Collection (de laatstgenoemde vier via EBSCOhost) om literatuur te verzamelen. Omdat er nog relatief weinig onderzoek is gedaan naar het post-concussion syndrome, is er gekozen voor het gebruik van meerdere databanken.

Om in kaart te brengen wat de prevalentie is van licht traumatisch hersenletsel en de hierbij voorkomende symptomen, is er een eerste zoekactie gestart op PubMed. In samenwerking met de Hanze Mediatheek is er vervolgens een zoekstring opgesteld. Om de zoekstring te vormen, moest er gebruik worden gemaakt van MESH-termen voor zowel de patiëntenpopulatie als voor de overige onderdelen van de vraagstelling. De patiëntenpopulatie is bijvoorbeeld met de volgende termen aangeduid: 'mTBI', 'PCS' en 'Post concussive symptoms'. Ook moesten hierin al bepaalde termen worden uitgesloten door middel van de Booleaanse operator 'NOT'. Er kwamen bijvoorbeeld veel artikelen naar voren die te maken hadden met kanker, behandelmethodes en kinderen. Deze onderwerpen werden door NOT uitgesloten van de zoekopdracht. Aan de hand van deze zoekstring, gebaseerd op de onderzoeksvraag, konden de eerste artikelen worden gescreend.

De zoektocht op EbscoHOST verliep anders, doordat daar geen functie is voor het toepassen van MESH-termen. Daarom is er voornamelijk gebruik gemaakt van de Booleaanse operator AND en OR, in dezelfde zoekstring. De zoektermen die zijn gebruikt om de zoekstringen op te stellen, zijn weergegeven in bijlage 1. Met behulp van de online tool Rayyan¹² is er een selectie gemaakt binnen de gevonden literatuur. Door middel van het toepassen van filters, zoals '>2015', 'adults' en 'full free tekst', werden de juiste artikelen bij de zoekvraag gezocht.

Selectieprocedure

Tijdens deze selectieprocedure werden de duplicaten verwijderd en kon er gefilterd worden op de ex- en inclusiecriteria. De criteria die hierbij zijn gebruikt, zijn beschreven in tabel 1. Er werd gezocht tussen de publicatiejaren van 2015 en nu, om een zo actueel mogelijk beeld te schetsen. Zodra de zoekactie op Pubmed was afgerond, zijn de resultaten in Rayyan geüpload om ze hierin verder te scannen op de in- en exclusiecriteria. In deze applicatie kunnen de criteria worden ingevuld en worden deze rood of groen gekleurd in de abstract. Dit gaf een overzichtelijke weergave van de gevonden literatuur, wat het eindelijk selecteren ook eenvoudiger maakte.

In- en exclusiecriteria literatuur	
<i>Inclusiecriteria</i>	<i>Exclusiecriteria</i>
Studies gericht op prevalentie	Studiepopulatie kinderen
Studies gericht op risico's	Severe brain injury
Free full tekst artikelen	<1 PCS-symptoom
Studies > 2015	Enkel psychologisch
Cohort, RCT	Behandelmethoden

Tabel 1: In- en exclusiecriteria

Methodologische kwaliteit

Voor het beoordelen van de studiekwaliteit is gebruik gemaakt van de QUIPS-checklist voor cohortstudies.¹³ Deze checklist wordt door Cochrane gezien als de meest geschikte tool om cohortstudies te beoordelen. Het risico op bias wordt beoordeeld via 6 domeinen: studieparticipatie, follow-up, meten van prognostische factoren, meten van uitkomsten, confounders en statistische analyse. Elk domein bestaat uit enkele bijbehorende vragen, waarbij een score toegekend kan worden. Elke vraag en elk domein wordt gescoord met een L, H of M. Dit staat voor een laag risico op bias, hoog risico op bias of moderate risico op bias. Het volledige meetinstrument is te vinden in de bijlage 2.

Daarnaast is de literatuur beoordeeld via het CBO-classificatiesysteem om het niveau van bewijsvoering te controleren. De literatuur moest hierbij minimaal vallen in categorie A2 of B.¹⁴

CBO-classificatiesysteem			
Score	Interventie	Diagnostiek	Risico/prognose
A1	Systematische review van ten minste 2 onafhankelijk uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd, dubbel geblindeerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van test en resultaten en de gouden standaard	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij confounding is gecontroleerd en selectieve follow-up is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken zoals hierboven beschreven (oa patiëntcontrole onderzoek, cohortstudie)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet alle kenmerken die onder A2 vallen.	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle elementen van A2.
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van expert		

Tabel 2: CBO-classificatie

Data extractie

Nadat de methodologische kwaliteit werd beoordeeld, zijn de nodige data uit de studies gehaald. Van elk artikel zijn de demografische gegevens, zoals leeftijd, geslacht en de Glasgow Coma Scale, overgenomen. Hierbij waren ook de interpretaties van de verschillende meetinstrumenten en de verwerking van de uitkomsten door de onderzoekers van belang. Ook werden andere bekende meetinstrumenten genoteerd om een zo goed mogelijk beeld te vormen van de populatie. Verder werden de uitkomsten en uitkomstmaten geëxtraheerd, net als de secundaire bevindingen die van belang zijn voor dit onderzoek. Waar mogelijk is, zijn ook de Odds Ratio (OR) of de Relative Risk (RR) opgeschreven als uitkomst. Hierbij geldt dat de RR een hoger uitgeschreven uitkomstmaat is, omdat het een makkelijk te interpreteren waarde is. Daarnaast wordt OR gezien als een schatting van de RR als het risico op bijvoorbeeld ziekte laag is in twee groepen. Deze inschatting wordt minder geldig als het baseline risico of de effect size toeneemt.¹⁵

Data-analyse

Vanuit het dataextractie formulier werden de p-waarden, de RR-waarden en de OR-waarden bekeken. Een significant verschil of verband wordt aangeduid als $P < 0.05$ volgens Baarda (2014), wanneer er sprake is van een significantielevel van 5%.¹⁶ Wanneer er gebruik wordt gemaakt van een significantielevel van 1%, zou de significantie aangeduid worden met $P < 0.001$. Dit kan echter uiteenlopen per onderzoek en per gebruikte statistische test.

De data waar voornamelijk op gefocust zijn, zijn odds ratios en het relatieve risico's. Bij Odds Ratios wordt berekend hoe groot de kans is dat een oorzaak leidt tot een event. De berekening hierbij is

(a/b)/(c/d), of (kans op het event in de blootgestelde groep)/ (kans op het event in de niet-blootgestelde groep).

Op het moment van een OR >1, is de kans op het ontwikkelen van, in dit geval, langdurige symptomen bij een bepaalde groep groter dan bij een andere groep participanten.¹⁷ De relatieve risicofactor is een ratio van de waarschijnlijkheid van een event in de blootgestelde groep ten opzichte van de waarschijnlijkheid van ditzelfde event in de niet-blootgestelde groep. De berekening hierbij is als volgt: $RR = (\text{Waarschijnlijkheid event in groep A}) / (\text{Waarschijnlijkheid event groep B})$.¹⁸ Als er geen duidelijke OR of RR is wordt benoemd, wordt er uit gegaan van de P-waarde en gekeken naar tekstuele conclusies.

Uitkomstmaten

De Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE), weergegeven in bijlage 3, en de Glasgow Coma Scale (GCS) zijn de meetinstrumenten waar in dit onderzoek vooral de waarde uit wordt gehaald. GOSE¹⁹ is een meetinstrument dat in 1975 is gepubliceerd door Jennet en Bond²⁰ als GOS, de voorganger van GOSE. Destijds was al bekend dat hersenletsel voor grote problemen zorgde in het functioneren en de bedoeling van GOS was om in kaart te brengen in welke mate dit het geval was. GOSE is de uitgebreidere versie die in 1998 werd ontwikkeld in een interview-variant. GOSE brengt de zelfstandigheid en beperkingen in kaart na het doormaken van licht traumatisch hersenletsel. Dit is een meetinstrument wat zich goed leent als test en her-test. Doordat dit meetinstrument verschillende vlakken van het dagelijks functioneren bedekt, wordt er een duidelijk beeld geschetst van de situatie waar de patiënt zich in bevindt en kan er op meerdere vlakken worden ingezet. GOSE betreft zowel fysieke als psychische beperkingen en is daarom goed in te zetten binnen de multidisciplinaire revalidatie, als deze wordt aangevuld met specifieke meetinstrumenten.

De Glasgow Coma Score bestaat uit drie domeinen die elk worden gescoord op mate van reactie. Het gaat hierbij om het openen van de ogen, verbaal respons en motorrespons. Het doel van de GCS is om het level van ziekte en letsel in kaart te brengen om triage en interventie zo snel mogelijk te laten verlopen. Daarnaast is het een eenduidige communicatietool tussen professionals om het bewustzijn van een patiënt te communiceren.²¹ De GCS is een meetinstrument dat van belang is bij een intake, om zo de (para)medici meer informatie te geven over de status van de patiënt, direct na het ongeval. Ook in de latere revalidatiefase kan de score, die een patiënt direct na het ongeval had, nog van belang zijn.

Glasgow Coma Scale		
Ogen (openen)	Spontaan	4
	Bij aanspreken	3
	Bij pijn	2
	Geen	1
Motorische reactie	Opdracht uitvoeren	6
	Lokaliseren pijn	5
	Terugtrekken (pijn)	4
	Buigen (pijn)	3
	Strekken (pijn)	2
	Geen	1
Verbale reactie	Georiënteerd	5
	Verward	4
	Inadequaat	3
	Onverstaanbaar	2
	Geen	1
Totaal score		0-15

Tabel 3: Glasgow Coma Scale

Resultaten

Selectieprocedure

In figuur 1 is de selectieprocedure van de artikelen schematisch weergegeven in een PRISMA Flowchart. Er is gezocht in 4 databanken, wat 217 artikelen opleverde. Met behulp van het programma Rayyan werden eerst de duplicaten eruit gehaald; dit waren er 52. Bij de overige 191 artikelen werd er gefilterd op publicatiedatum (vanaf 2015) en op onderzoekspopulatie, omdat er veelal onderzoek gedaan is naar hersenletsel specifiek bij kinderen, sporters of militairen. Ook werd er op basis van de samenvatting en titel gekeken naar relevantie. Er bleven er 22 artikelen over om dieper te screenen. Hierbij werd er nogmaals gekeken naar onder andere de relevantie, beschikbaarheid van het artikel, de toegankelijkheid voor fysiotherapeuten en de onderzoeksperiode. De onderzoeksperiode was van belang om te kunnen bekijken in welke termijn patiënten langdurige klachten konden ontwikkelen. Op deze manier vielen er nog 16 artikelen af. Daarnaast zijn er nog 4 artikelen gevonden via citaten, waarvan er 3 beschikbaar waren. Een van deze artikelen werd echter omwille van relevantie nog geëxcludeerd. Uiteindelijk zijn er 7 artikelen geïnccludeerd.

Methodologische kwaliteit

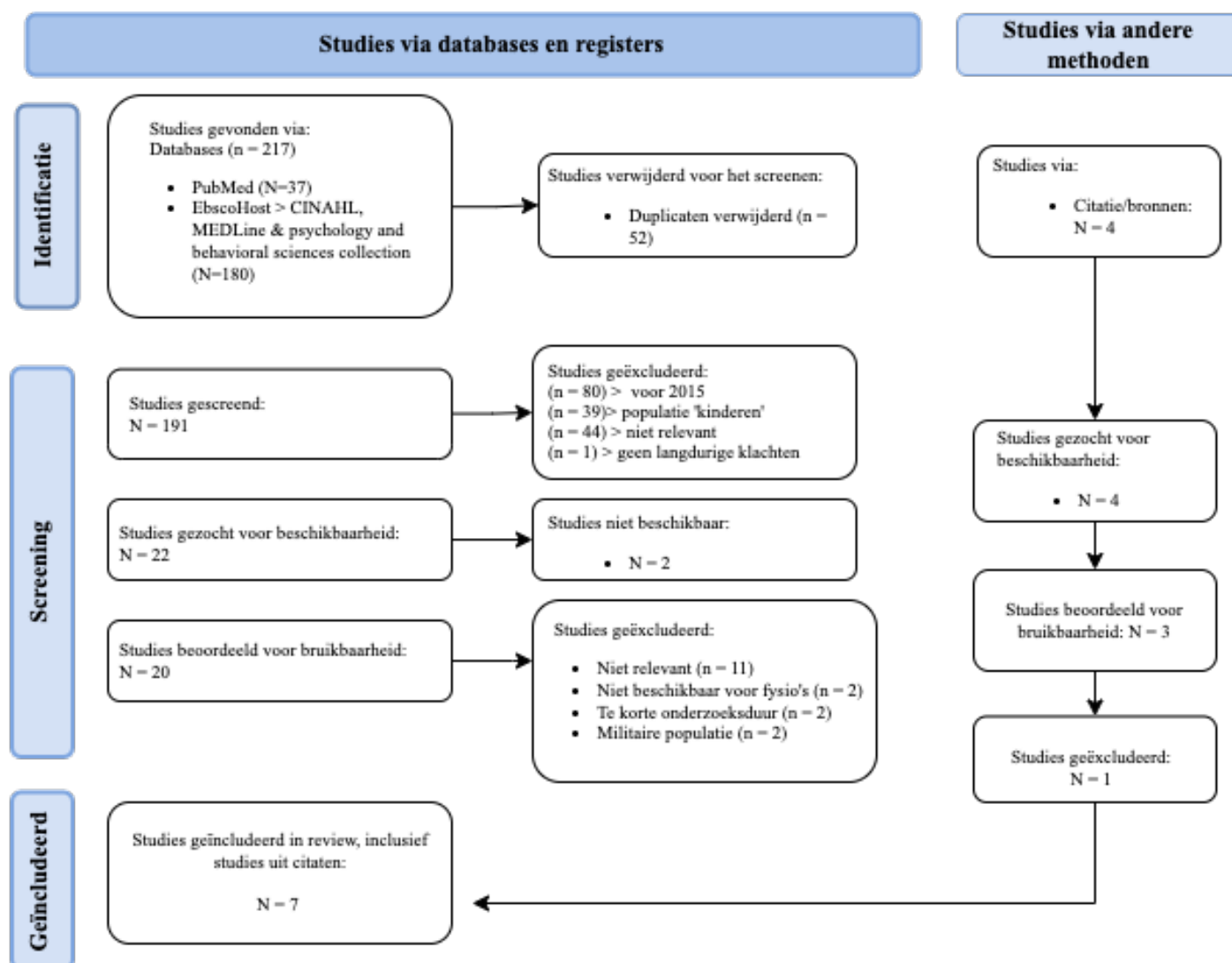
De geïnccludeerde artikelen zijn gecontroleerd op risk of bias, via de QUIPS-checklist, weergegeven in bijlage 2. De uitkomsten zijn schematisch weergegeven in tabel 4. Op een artikel na, hadden al de geïnccludeerde artikelen een laag risico op bias. Omdat een deel van de artikelen (artikel 1, 3) een analyse is van eerdere cohortstudies, is daar geen verdere informatie over uitvallende participanten en hun karakteristieken. Verder geven artikel 1 en 5 zelf aan dat er sprake is van bias binnen hun participantenwerving. Zo zijn bij artikel 5 alleen deelnemers uit ‘general hospitals’ meegenomen, terwijl patiënten met hersenletsel sneller naar gespecialiseerde ziekenhuizen worden gebracht. Bij artikel 1 en 5 zijn de confounders niet duidelijk in beeld gebracht of is er weinig rekening mee gehouden. Zo was artikel 1 een pilot study en was er door de kleine sample size weinig controle over de confounders. Artikel 6 scoort gemiddeld op het item: prognostic factor management, omdat zij afhankelijk waren van eerder genoteerde gegevens uit ziekenhuizen en dus niet altijd hetzelfde vergelijkingsmateriaal hadden. Zo werd een alcoholbloedtest niet bij elke patiënt afgenomen.

De CBO-classificatie van alle artikelen was tenminste A2 en in sommige gevallen A1-niveau. Artikelen werden beoordeeld als A2, op het moment dat er niet duidelijk was beschreven hoe de follow-up er uit zag, wat er met uitvallende participanten is gebeurd en hoeverre er rekening gehouden is met de confounders. De laatste kolom van tabel 4 geeft ook de CBO-score weer.

Kwaliteitsbeoordeling artikelen								
Studie / Item	1	2	3	4	5	6	O	CBO
1. Kirstman (2016)	M	M	L	L	H	L	M	B
2. Voormolen (2019)	L	L	L	L	L	L	L	A2
3. Skandsen (2020)	L	M	L	L	L	L	L	A2
4. van der Naalt (2017)	L	L	L	M	L	L	L	A2
5. Einarsen (2018)	M	L	L	L	H	L	L	B
6. Madhok (2020)	L	L	M	L	L	L	L	A2
7. Booker (2019)	L	L	L	L	M	L	L	A2

Tabel 4: Kwaliteitsbeoordeling + CBO: 1 = study participation; 2=study attrition; 3=prognostic factor measurement; 4=outcome measurement; 5=study confounding; 6=statistical analysis and reporting; O = Overall. L = low risk; M = moderate risk; H = high risk

Flowchart resultaten



Figuur 1: Flowchart resultaten selectie

Studiekaracteristieken

Auteur	Design	Plaats	Participanten	Methode	Bevindingen	Relevantie voor secundaire uitkomsten
Kirstman, Brison, Bédard, Reguly & Chisholm. 2016 ²²	Single group prospective cohortstudie	Canada	P: 54 (55.7% PR) M: 41.3%/ V: 58.7% L: gemiddeld 76.2 jaar GCS: 15 (41.3%)/Unknown (58.7%) CM: 37 (69,6%)	Computer-assisted telefonisch interview, metingen met GPR, RPQ en GOSE	RR (relative risk) op basis van vragenlijsten: GPR/RPQ/GOSE: - Slechte gezondheid <1 jaar voor trauma (2.71) - Eerdere hersentrauma (3.05) - Slechte zelfprognose (2.29) - Depressie (1.82) - Cormoditeit (2.21) - PTA (4.81)	Ouderen hebben veel last van een hersenschudding. De uitvallers, waren vaak van hogere leeftijd (85.6 jaar). Een van de redenen van uitval was een tweede, of zelfs derde hersentrauma. Verder kwamen deze mensen vaak pas later naar de eerste hulp, hadden zij meer CT-scans en meer comorbiditeiten.
Voormolen, Haagsma, Polinder, Maas, Steyerberg, Vulekovic, Sewalt, Gravestijn, Covic, Andelic, Plass & von Steinbuechel. 2019 ¹	Multicenter, prospective observational longitudinal cohortstudie	Europa en Israël	P: 1302 M: 827/ V: 475 L: 53 (mediaan) O (jaren): - O-mTBI: 14 jaar - C-mTBI: 13 jaar D: - Ongecompliceerde mTBI (648) - Gecompileerd mTBI (599) GCS: 15 bij beide groepen PG: 146	Telefonische interviews, face-to-face interviews, online questionnaires	PCS-klachten bij complicated vs. non-complicated mTBI: 1.25 na 3 maanden. Hierbij maakt het dus weinig verschil. Wel hebben patiënten met gecompliceerd letsel vaak meer symptomen. Al met al is dit echter een zwakke indicator.	-

Skandsen, Stenberg, Follestad, Karaliute, Saksvik, Einarsen, Lillehaug, Håberg, Vik, Olsen & Iverson. 2020 ²³	Prospective cohortstudie	Trondheim	P: 541 - mTBI: 378 - Trauma control: 82 - Community control: 81 M: 348/ V: 294 - mTBI V:131 - Controle V: 163 L*: 27,09 O*: 13.33 jaar P.M.: 13,07 % YES of all groups PG: 75 + ADHD: 252	(Telefonische) interviews en vragenlijsten	Meer deelnemers in de mTBI-groep, rapporteerden eerdere hersenschuddingen, leesproblemen en psychiatrische voorgeschiedenis. 20% van de mTBI-groep had na 3 maanden PCS-klachten (PSC +). In de PCS+ groep, zaten meer deelnemers met intracraniale laesies en met langere PTA. Verder zaten er meer vrouwen in deze groep en was er een hoger aantal mensen die parttime werkten. Ook was er in deze groep meer sprake van al bestaande pijnklachten, psychiatrische problemen, slechte slaapkwaliteit en hoofdpijn. Ook scoorden zij hoger op vragenlijsten over ADHD-symptomen en waren zij vaker introvert. Hun weerstand was lager, ze waren pessimistischer en hadden meer te maken gehad met TLE. 3 maanden OR: - Vrouwelijk geslacht: 2.98 - CT-abnormaliteiten: 5.18 - PTA: 2.20 - Minder aan het werk: 7.62 - Pijn voor trauma: 4.29 - Psychiatrische voorgeschiedenis: 3.44 - Slechte slaapkwaliteit: 2.15 - Pessimistisch: 1.81	Bij dit onderzoek blijkt alcohol- en drugsgebruik geen indicator voor een slechter beloop: - Alcohol: 0.99 - Drugs: 0.75
Van der Naalt, Timmerman, de Koning, van der Horn, Scheenen, Jacobs, Hageman, Yilmaz, Roks en Spikman. 2017 ²⁴	Observationele cohortstudie	Nederland (Groningen, Enschede en Tilburg)	P: 910 M: 560/ V: 350 L: 46,5 jaar GCS: - 15: 585 (64%) - 14: 252 (28%) - 13: 73 (8%) PM: 42 PG: 106 A.G.: 300 (33%)	2 weken, 3, 6 en 12 maanden na trauma Informatie uit medische gegevens, - PCS-symptomen (HISC) - Angst en depressie (HADS) - Coping (UCL) - Stress (IES) - Outcome via GOSE	Na 2 weken had 84% van de deelnemers 1 of meer PCS-klachten, meest voorkomende klachten zijn hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid. Na 6 maanden was dit percentage nog 72%. Volgens de GOSE, was op dit moment 56% volledig hersteld; de jongste groep was het meest hersteld, de oudste het minste. OR: - Educatie: 1.79 - Alcoholgebruik: 2.18 - GCS 13: 1.78 - PTA: 1.21	In de groep 65+'ers zijn meer mensen gevallen en zijn er vaker abnormaliteiten te zien op CT-scans. Ook ligt deze groep vaker in het ziekenhuis. Bij de jongere patiëntgroep was er juist meer sprake van alcoholgebruik op de dag van het ongeval. Er was 2 weken na trauma een positief verband met de PCS-klachten en de depressie/angst-scores (18% scoorde boven de grensscore voor angst). Verder had 39% last van post-traumatische stress.

						28% van de participanten was na 6 maanden aan het werk.
Einarsen, van der Naalt, Jacobs, Follestad, Moen, Vik, Håberg & Skandsen. 2018 ²⁵	Cohortstudie	Trondheim & Groningen	P: 395 M: 280/ V: 115 L: 46 jaar GCS: - 13: 171 - 12: 79 - 11: 44 - 10: 40 - 09: 61 A.G.: 109 CM: 92 PM: 50	Telefonische of face-to-face interview	GOSE <6 vs. GOSE >6 OR: - Pre-trauma handicap: 1.50 - Tweede hersentrauma: 1.86 - Subduraal hematoom (SDH): 1.86 Daarnaast significant verband met een slechtere uitkomst (p=0.05): - Leeftijd (p=0.001) - Pre-trauma handicap (p=0.043) - GCS (0.001) - Alcoholvergiftiging (0.001) - Tweede event (0.037) - SDH (0.004)	
Madhok, Yue, Sun, Suen, Coss, Jain, Manley & the TRACK-TBI investigators. 2020 ²⁶	Pilot-cohortstudie	Verenigde Staten: San Francisco en Austin, TX.	P: 185 M: 133/ V: 52 L: 37,5 jaar (26-52 jaar) GCS: - 15 (92 pt) - 14 (24 pt) - 13 (5 pt) O: 14 jaar PG: 72 (38,92) PTA: - Geen: 71 - <30 min: 52 - >30 min: 33 - Onbekend: 22 AG: - Neg: 37	Via een blinded neuroradioloog werd er een CT afgenomen en deelnemers hadden na 3 en 6 maanden een interview om de GOSE in te vullen. Mocht de patiënt hier niet toe in staat zijn, mocht de verzorger dit doen. 2 groepen: <8 GOSE en 8> GOSE.	Univariatie Educatiejaren waren aanzienlijk lager na 3 maanden bij patiënten met functionele problemen volgens de GOSE (GOSE <8, p <0.01). Ook psychische problemen waren in deze groep veelvuldig aanwezig, in vergelijking met de groep zonder psychische problemen (72% vs. 53%, P < 0.01). Ook hadden mensen na geweldpleging een grotere kans op een lage GOSE t.o.v. mensen die LTH hadden door een val of ongeluk (81% vs. 56%, p = 0.015). Geen statistische verschillen in functie in gender, GCS, LOC, PRA en alcohollevels in het bloed. Multivariabel - Onderwijs in jaren: (AOR 0.88, per jaar toename in educatie. P = 0.046) - Psychiatrische VG: (AOR 2.30. P = 0.015)	Ook verschil in ras: Aziaten, Alaskanen, inwoners van Hawaï en de pacifische eilanden hadden grotere kans op functionele beperkingen t.o.v. Kaukasische deelnemers (54, p = 0.015).

			- Pos: 23 - Onbekend: 125		- Aziatisch, Afro-Amerikaans, Alaskaans, Hawaïiaans of Pascifisch ras (AOR 12.40, p = 0.006) - Geweldpleging (AOR = 5.53, p = 0.025)	
Booker, Sinha, Choudhari, Dawson & Singh. 2019 ²⁷	Cohortstudie	Sheffield, GB	P: 596 M: 382/ V: 214 L: 46.3 jaar PG: 99 YES CM: 167 YES	Na hun bezoek aan de ER, werden pt uitgenodigd bij de Brain Injury Clinics (BIC) na 8-10 weken en na 1 jaar. Via 4 assessment tools werd informatie verzameld.	OR: - Vrouwelijk geslacht (1.350) - Professional (2.014) - Lower management (1.492) - Student (2.017) - Psychiatrische voorgeschiedenis (4.055) - Alcoholintoxicatie (1.649) P-waarden significant bij <0.05 of <0.001: - Psychiatrische VG: 0.001 - Verkeersongeval: 0.022 - GCS 12/13: 0.001 - Alcoholintoxicatie: 0.011	De resultaten laten zien dat binnen de populatie met mTBI, er sprake kan zijn van heterogeniteit in het herstel na 1 jaar. Het gaat hierbij om achtergrondgegevens, gezondheid voor het incident en de manier van trauma oplopen. Daarnaast bestond ook de uitvalgroep vooral uit oudere patiënten. Dit zou kunnen komen doordat jongere patiënten zich meer bewust zijn van de PCS-symptomen en daardoor minder snel tevreden zijn met het herstel. Een verklaring van een ernstiger beloop bij een GCS <15 in combinatie met geweld kan een externe klap tegen het hoofd zijn. Dit gaat in combinatie met een hoger aantal patiënten met PTSS en vermoeidheid, wat functioneel herstel in de weg staat.

P: Participanten. PR: Participation Rate. M: Mannelijk. V: Vrouwelijk. L: Leeftijd. GCS: Glasgow Coma Score. RPQ: Rivermead Post-Concussion Questionnaire. GOSE: Glasgow Outcome Score Extended. KvL: Kwaliteit van Leven. O: Onderwijs. PG: Psychiatrische Geschiedenis. mTBI: Mild traumatic brain injury. D: Diagnose. P.M.: Previous mTBI. A.G.: Alcoholgebruik. ZH: Ziekenhuis. A.O.: Arbeidsomstandigheden CM: Comorbiditeiten. PTA: Post Traumatic Amnesia. SDH: Subduraal hematoom. PCS: Post-Concussion Syndrome. HISC: Head Injury Symptoms Checklist. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. UCL: Utrechtse Copinglijst. IES: Impact of Event Scale.

*(mediaan van alle groepen)

Kenmerken onderzoekspopulaties

In totaal zijn er 3983 deelnemers geïnccludeerd. Hiervan had het grootste gedeelte mannelijk geslacht (65%) en lag de gemiddelde leeftijd van alle participanten op 47,5 jaar. Twee van de geïnccludeerde onderzoeken hadden een gemiddelde leeftijd die afweek van het gemiddelde: in de studie van Kirstman et al. was de gemiddelde leeftijd namelijk 76.2 jaar. Deze studie was echter ook specifiek gericht op ouderen.²² De studie van Skandsen et al. betrof juist een populatie met een gemiddelde leeftijd van 27.09 jaar; deze studie was niet specifiek gericht op young-adults.²³ Daarnaast gebruikte bijna elk onderzoeksgegevens vanuit medische rapporten, omdat deze gegevens makkelijk te verkrijgen zijn. Niet elk ziekenhuis hanteert echter dezelfde basisgegevens, waardoor er ook verschil zat in de uiteindelijke uitkomstmaten. Een gegeven wat vrijwel altijd terugkwam, was de GCS. Veruit de meest voorkomende score was hierbij een GCS van 15; dit staat gelijk aan mild hersenletsel. Dit was bij 1062 patiënten het geval. De overige patiënten hadden een GCS van 14, <13 of de GCS was niet bekend.

Naast deze gegevens zijn, waar mogelijk, de gegevens over comorbiditeiten, eerder hersentrauma en psychiatrische geschiedenis vastgelegd. Eerder hersenletsel kon uit vier artikelen worden gehaald en kwam voor bij 103 patiënten (11.94%).^{23, 24, 25, 26} Over comorbiditeiten of andere gezondheidsproblemen werd gesproken in drie studies; in totaal was er bij 296 deelnemers (6.38%) sprake van een andere aandoening, blessure of ziekte naast het licht traumatische hersenletsel.^{1, 22, 27} Psychische problematiek, waaronder ADHD, kwam bij 812 deelnemers voor (20,39%). Ook is er gekeken naar alcoholgebruik ten tijde van het hersenletsel; dit was het geval bij 704 deelnemers (17.68%).^{23, 24, 25, 26} Onderwijs in jaren was ook een terugkerende factor, zo hebben de participanten gemiddeld 13.67 jaar onderwijs genoten.^{1, 23, 26}

Onderzoekspopulatie		
Totaal		N = 3983
Man		2588,95
Vrouw		1394,05
Leeftijd*		47,5 jaar
GCS-score	15	1062
	≤14	2921
Eerder hersenletsel		103
Comorbiditeit		296
Psychische problemen		812
Alcoholgebruik op het moment van trauma		704
Ongevalmechanisme	Val	1703
	Verkeersongeval	1412
	Geweldpleging	306
	Sport	111
	Anders/onbekend	451
Jaren genoten onderwijs		13,68 jaar

Tabel 5: Onderzoekspopulatie. *Gemiddelde in jaren

Resultatenanalyse

Factoren gerelateerd aan medische gegevens

In vijf studies is er gebruik gemaakt van de GCS als indicator voor langdurig hersenletsel.^{1, 24, 25, 26, 27} GCS is een meetinstrument dat wordt afgenomen bij binnenkomst op de eerste hulp. In het onderzoek van Einarsen et al. is gekeken naar de invloed van GCS op de uitkomst van de GOSE, waaruit blijkt dat de GCS op het moment van letsel oplopen geen tot weinig effect heeft op de uitkomst van de GOSE-score ($OR\ 0,65$).²⁵ Ditzelfde onderzoek geeft echter ook weer dat er een significant verschil zit tussen de GOSE-score bij een GCS van 13 of een GCS van 9-12. Zo heeft slechts nog 31% van de participanten een GOSE-score van <6 in de GCS-13 groep, ten opzichte van de 51% in de GCS-9-12 groep ($p=0.003$). Dit komt overeen met de bevindingen van Van der Naalt, et al.: er wordt gesteld dat een hogere uitkomst op de GCS (15 punten), positief bijdraagt aan herstel. In dit onderzoek is een GCS van 15 met een GCS van 13 vergeleken, wat een OR van 1.78 weergeeft. Dit betekent dat een lagere GCS verband houdt met langdurige klachten.²⁴ Het onderzoek van Booker et al. laat ook een significant verschil zien tussen de verschillende GCS-scores en de uitkomst van de GOSE (<6). Zowel een GCS-score van 14 ($P < .001$) als van 13 punten ($P < .001$) scoort namelijk lager op de GOSE dan een GCS van 15.²⁷ Het onderzoek van Voormolen et al. beaamt dit: zij stellen dat gecompliceerd hersenletsel, met een lagere GCS, verband houdt met langdurige klachten.¹ Volgens de studie van Madhok et al. klopt dit echter niet; zij kunnen geen significant verband aantonen tussen een lage GCS-score en langdurige klachten ($P = 0.81$ na 3 maanden/ $P = 0.22$ na 6 maanden).²⁶

Ook is er gekeken naar de tijd van geheugenverlies. Drie studies die dit hebben meegenomen, wijzen een verband aan tussen de amnesie en langdurige klachten. In de studie van Skandsen et al. zijn twee groepen vergeleken, waarbij een groep PCS-klachten had en de andere groep niet. Hieruit blijkt dat langdurige PTA (posttraumatische amnesie), invloed heeft op de duur van PCS-klachten ($OR\ 2.20$).²³ In de studie van Van der Naalt et al. zijn de verschillende duren van amnesie met elkaar vergeleken en concludeert dat patiënten die meer dan een uur last hadden van geheugenverlies, grotere kans hebben op langdurige klachten ($OR\ 1.21$).²⁴ Het artikel van Kirstman et al. vindt PTA slechts een kleine indicator voor langdurige klachten ($OR\ 1.04$) en ziet ook geen verschil tussen de duur van amnesie. Zij stellen dus dat amnesie geen invloed heeft op de GOSE.²²

De onderzoeken lopen erg uiteen over de invloed van alcoholintoxicatie ten tijde van het trauma. Een van de vier onderzoeken, waar alcoholintoxicatie meegenomen werd in het onderzoek, toont aan dat alcoholintoxicatie ten tijde van het ongeval, bijdroeg aan langdurige klachten.²⁷ In de studie van Einarsen et al. wordt de GOSE gebruikt om dit in kaart te brengen, waaruit zij opmaken dat het niet gebruiken van alcohol op de dag van trauma bijdraagt aan een GOSE <6 ($P = 0.001$).²⁵ Dit wordt bevestigd door onderzoek van Van der Naalt et al. Ook zij vermoeden dat alcoholgebruik op de dag van trauma juist een positieve impact heeft op de uitkomst. De OR voor participanten die de vraag over alcoholgebruik met 'nee' beantwoordden, was 2.18 (95% BI: 3.1-1.54).²⁴ Onderzoek van Booker et al. ondervindt echter het tegenover gestelde: alcoholintoxicatie zou zorgen voor een slechter klachtenbeloop ($OR\ 1,649/ P = .011$).²⁷

Comorbiditeiten spelen ook een belangrijke rol bij het voorspellen van de duur van klachten na licht traumatisch hersenletsel. Hierbij kan het gaan om pre-existente ziektes of aandoeningen, maar ook aandoeningen die tijdens het trauma opgelopen zijn, zoals breuken. Dit is meegenomen in vier van de studies.^{22, 23, 25, 27} Alle studies wijzen uit dat comorbiditeiten een negatieve invloed hebben op herstel na licht traumatisch hersenletsel. De studie van Einarsen et al. vindt zowel een positieve OR als een significant verband tussen comorbiditeiten en de uitkomst ($OR\ 1.50/ P = 0.043$).²⁵ Het onderzoek van Kristman et al. wijst echter uit dat het aantal comorbiditeiten niet uitmaakt, maar dat vooral de impact

van deze comorbiditeiten een belangrijke rol speelt ($OR\ 2.95$). Zij zien comorbiditeiten met een grote impact op het dagelijks functioneren als een indicator voor afgenomen fysiek functioneren en fysieke gezondheid na hersenletsel.²²

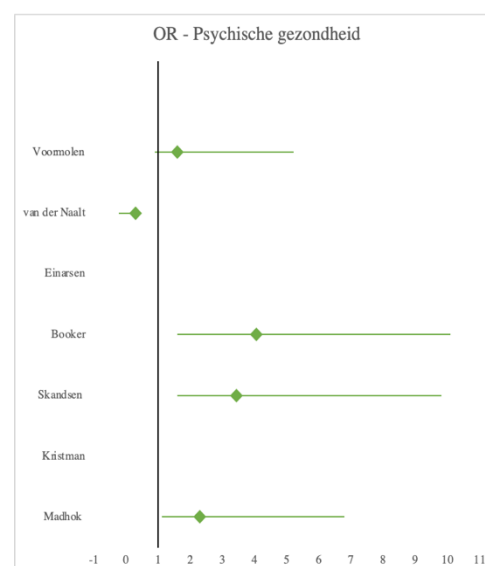
Eerder hersenletsel is een factor die niet vergeten mag worden. Deze factor is meegenomen in drie studies. Einarsen et al. vonden een significant verband tussen een tweede hersenletsel en langdurige klachten ($P = 0.037 / OR\ 1.86$).²⁵ De studie van Skandsen et al. trok dezelfde conclusie en zag ook de vergelijking, al was deze niet significant ($P = 0.343 / OR\ 1.35$). Van der Naalt et al. concludeerden dat patiënten zonder eerder hersenletsel minder kans hebben op langdurige klachten ($OR\ 0.48$).²⁴

Mechanismes van ongeval

Er zijn al langer onderzoeken gedaan naar het verband tussen de oorzaken van een ongeval en de impact op hersenletsel. Voornamelijk binnen onderzoeken met een militaire achtergrond, is er gekeken naar de impact van een bomontploffing op hersenletsel. Deze studies zijn niet meegenomen in dit onderzoek, maar leggen wel de leidraad naar deze invloedrijke factor op het beloop van licht traumatisch hersenletsel. Hoewel de meeste patiënten in dit onderzoek hersenletsel opliepen door een val ($n=1354$) of verkeersongeluk ($n=1346$), blijkt uit de onderzoeken van Madhok et al. en Booker et al. dat geweldpleging misschien wel de oorzaak is met het de grootste impact. Madhok et al. noteren een OR van 3.53 na drie maanden en van 3.41 na zes maanden bij geweldpleging in vergelijking met een val, verkeersongeluk of overige oorzaken.²⁶ Booker et al. vinden een significant verband tussen een lagere GOSE-score en geweldpleging ($p=0.022$). Zij stellen dat dit hoge risico op langdurige klachten deels verklaard zou kunnen worden door de externe kracht die tegen het hoofd komt op het moment van geweldpleging.²⁷

Psychische voorgeschiedenis

Bij een vijfde van de patiënten was er sprake van psychische of mentale problematiek op het moment van het ontstaan van de klachten ($n=812$). Vijf van de zeven geïncludeerde onderzoeken hebben de impact van psychische problemen op de herstelduur onderzocht. Het artikel van Van der Naalt et al. heeft echter net een andere vergelijking gedaan, waardoor de score anders uitvalt. Zij hebben namelijk gekeken naar nee vs. ja, op de vraag of er sprake was van psychische problemen. Dit geeft in figuur 2 een vertekend beeld van de waarde. Zij stellen dat men minder kans heeft op langdurige klachten, als er geen sprake is van psychische problematiek ($OR = 0.3$).²⁴ De overige studies zien, in andere woorden, hetzelfde vergrootte risico op langdurige klachten bij een slechtere psychische gezondheid.^{1, 24, 26, 27}



Figuur 2: OR-Psychische voorgeschiedenis

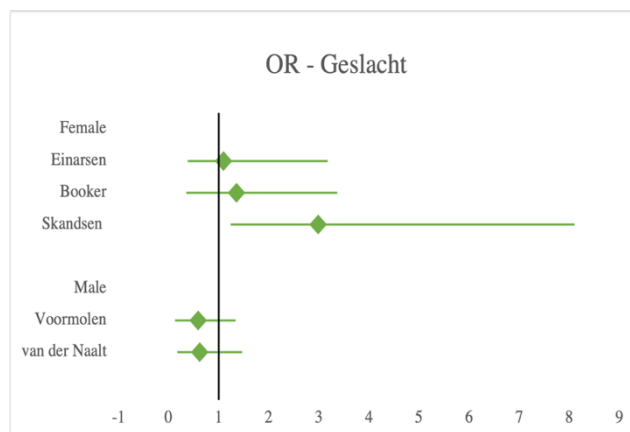
Van depressie is er al langere tijd bekend dat zij invloed hebben op het herstel na hersenletsel. In de meeste geïncludeerde onderzoeken is depressie opgenomen in het paraplubegrip psychische voorgeschiedenis. Einarsen et al. en Kristman et al. zijn er echter dieper op in gegaan en vonden beide een groter risico op langdurige klachten na licht traumatisch hersenletsel als er op hetzelfde moment sprake is van een depressie of als er een depressie wordt ontwikkeld tijdens de herstelperiode. Einarsen

et al. vinden hier een OR van 1.146²⁵ en Kristman et al. zien een vergelijkbare OR van 1.82 als er sprake is van een depressie.

Demografische factoren

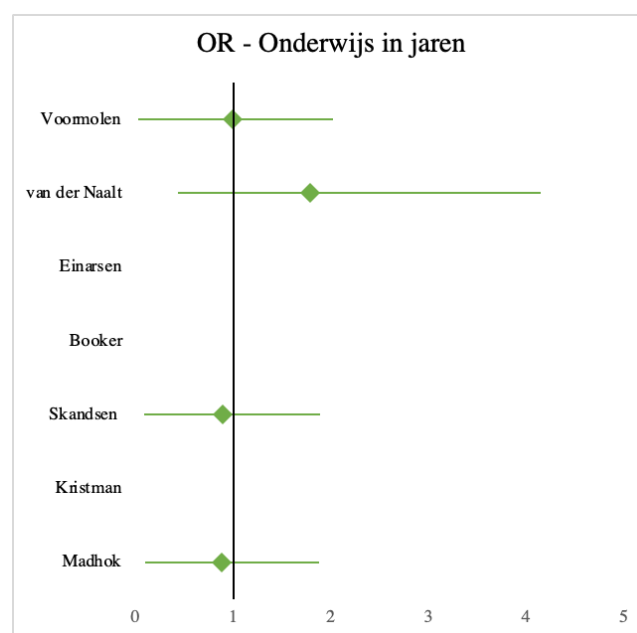
In vijf van de zeven onderzoeken is vastgelegd welk geslacht meer kans zou hebben op langdurige klachten. Zoals te zien in tabel 6 is dit bij alle studies het geval^{1, 22, 23, 25, 27}. Het onderzoek van Madhok et al. kon echter geen verschil tussen de genders vinden in de uitkomsten van de GOSE-scores.

De uitkomst van Voormolen et al. is significant ($p < 0.01$), net als de uitkomst van Skandsen et al. ($p < 0.001$) en Einarsen et al. ($p = 0.01$). Volgens deze onderzoeken zouden vrouwen een lichtverhoogde kans hebben op langdurige klachten na hersenletsel.



Figuur 3: Geslacht

Uit de onderzoeken van Madhok et al., Skandsen et al., Van der Naalt et al. en Voormolen et al. blijkt dat minder jaren genoten onderwijs een risicofactor is voor langdurige klachten. Bij het onderzoek van Madhok et al. geldt dat de kans afneemt met een adjusted odds ratio van 0.88 per jaar genoten onderwijs. Hoe meer jaren je hebt gestudeerd, hoe minder kans je dus hebt op langdurige klachten, volgens dit onderzoek. Daarnaast was er bij de meting na drie maanden een significant verschil tussen de patiënten met een GOSE <8 en een GOSE >8: de patiënten met een GOSE <8, hadden minder jaren onderwijs gevolgd dan de patiënten met een hogere GOSE-score (mediaan 13 vs. 15, $p < 0.01$).²⁶ Het onderzoek van Van der Naalt et al. stelde op basis van leeftijd en onderwijsniveau (3-7) een model op met 'log odds' van de herstelvoorspelling. Ook geslacht speelde hierin een rol. Dit model geeft schematisch weer wat de invloed van meer genoten onderwijs is op het verwachte herstel. Voornamelijk patiënten die de middelbare school niet hebben afgemaakt of VMBO hebben gedaan, laten een grotere kans zien op incompleet herstel.²³



Figuur 4: Onderwijs in jaren

De studie van Madhok et al. wees uit dat rassen en etniciteit een belangrijke rol spelen in het verloop van klachten na licht traumatisch hersenletsel. Zij stellen dat etnische minderheden, zoals Aziaten, Afro-Amerikanen, Hawaiianen, Alaskanen, Pacificer (inwoner van de Pacific Islands) en Afrikanen, een vergrote kans hebben op langdurige klachten. Voornamelijk Aziaten, Hawaiianen, Pacificer en Alaskanen hadden zowel na drie als na zes maanden een erg verhoogde kans op langdurige klachten en functionele beperkingen (OR 12.40 na 3 maanden/ OR 23.99 na 6 maanden).²⁶

Als laatste is er gekeken naar de instelling en eigenschappen van patiënten. Hieruit wordt geconcludeerd dat als de patiënt een negatieve zelfprognose heeft²², een passieve copingstijl²⁴ hanteert of pessimistisch is²³, de kans op langdurige klachten groter is. Pessimisme had volgens de Spearman correlation, rank-biserial correlation en phi coëfficiënten in de studie van Skandsen et al. een gematigde correlatie met psychische problemen (0,26). Ook de weerbaarheid van patiënten is een aspect dat niet vergeten mag worden: weerbaarheid kan positief worden beïnvloed door extraversie, vriendelijkheid en gewetensvolheid. Neurootisme, pessimisme en ADHD-symptomen kunnen weerbaarheid juist negatief beïnvloeden. Weerbaarheid was dan ook een van de variabelen die significant was. Weerbaarheid, samen met neurootisme, zijn twee eigenschappen die volgens Skandsen et al. bijdragen aan langdurige klachten na hersenletsel.²³

Discussie

Met dit literatuuronderzoek is er geprobeerd een zo compleet mogelijk overzicht op te stellen met de factoren die invloed hebben op de herstelduur na licht traumatisch hersenletsel. Vrouwelijk geslacht, een psychische voorgeschiedenis, geweldpleging als oorzaak van het letsel, minder jaren van educatie en een lage GCS, zouden een lage uitkomst op de GOSE kunnen voorspellen en daarmee vertraagd herstel kunnen betekenen. Daarnaast zouden ook bepaalde rassen, zoals Aziaten en andere minoriteiten, een hoger risico hebben op langdurige klachten. Ook spelen zelfbeoordeling en coping een belangrijke rol in de verwerking van het letsel en zijn ook dit grote factoren in de voorspelling van de klachtenduur. De rol van alcoholintoxicatie bij traumatisch hersenletsel is nog onduidelijk, maar alcohol in gemiddelde mate zou een beschermende factor kunnen vormen voor langdurige klachten.

In dit onderzoek zijn verschillende meetinstrumenten naar voren gekomen, maar de GOSE en GCS zijn de belangrijkste twee geweest. GOSE is een goede methode om na drie en zes maanden als meetinstrument in te zetten. Het is echter de vraag of GOSE een adequaat meetinstrument is om bij de oudere generatie te gebruiken, gezien hij voor deze leeftijdsgroep niet gevalideerd is. Daarnaast is het zeer de vraag of het meetinstrument wel valide is bij patiënten met hoge mate van comorbiditeit.²⁸ De GCS is een instrument welke wordt afgenomen op de eerste hulp of bij een huisartsenpost. Het is een redelijk betrouwbaar meetinstrument, mits er geen sprake is van hypotensie, hypoxie of intoxicatie. Deze factoren kunnen een vertekend beeld geven van de status van de patiënt zolang ze een rol spelen.²⁹ Een recente studie van Rundhaug, et al. (2015) ondersteund dit. Alcohol zou namelijk voor een lagere GCS-score zorgen, afhankelijk van dosis en leeftijd. Er was een negatieve, significante correlatie tussen de hoeveelheid alcohol in het bloed en de GCS-score ($P < 0.01$).³⁰

De overeenkomsten tussen de studies, is dat de gemiddelde leeftijd van de uitvallende participanten een stuk hoger lag, dan de gemiddelde leeftijd van de onderzoeken. In het onderzoek van Kristman et al. werd de uitval verklaard door het opnieuw hebben van hersentrauma, wat aannemelijk is door de verhoogde val-kans bij ouderen. Ruim 10% van de valincidenten bij ouderen resulteert in hersenletsel.³¹ Uit het artikel van Garza et al. blijkt dat de groep patiënten met hersenletsel ouder is geworden gedurende de jaren. Waar in 2009 de gemiddelde leeftijd nog rond de 43 jaar lag, was dat in 2016 12 jaar ouder. Ditzelfde onderzoek laat een hogere OR zien in de hogere leeftijdscategorieën, los van de ernst van letsel op basis van de GCS.²⁸ Andere verklaringen voor dit terugkerende letsel zijn te vinden in de anatomie bij het ouder worden: wanneer men ouder wordt, wordt de dura mater dikker en kan deze meer vast gaan pakken aan de schedel. Daarnaast kan ook in veel gevallen het toenemende gebruik van medicatie, zoals antistollingsmedicatie, bijdragen aan het verhoogde risico op een nieuw hersenletsel.³¹

Alcohol is een punt waar nog veel over te leren valt. Een van de discussiepunten over alcohol betreft alcoholconsumptie op de dag van het ongeval. Waar Booker et al. alcoholintoxicatie aanwijzen als predictor voor langdurige klachten, spreken Skandsen et al. en Einarsen et al. dat tegen. Dit komt overeen met een onderzoek van Raj et al. uit 2015.³² Zij concluderen dat alcohol dient als een neuroprotector en dus als het ware de hersenen beschermt tegen erger letsel. Deze conclusie wordt verder ondersteund door eerder onderzoek van Kanbak et al. (2013) waaruit blijkt dat alcohol een neurologisch beschermend effect heeft op apoptose (celdood) bij traumatisch hersenletsel, wanneer dit in gemiddelde mate genuttigd is. Daarnaast neemt bij patiënten met traumatisch hersenletsel de ratio supernatant (cytosolische) fractie/ de fractie verrijkt met lysosomen (SF/FEL) van het kathepsine L enzym toe. Daarbij zou een afgifte van lysosomale deeltjes in het cytoplasma een verhoogde neuronale apoptose van caspase-3 kunnen opwekken bij traumatisch hersenletsel. Gemiddelde alcoholgebruik zou deze neuronale apoptose tegenhouden, afhankelijk van afnemende lysosomale afgifte van kathepsin L.³³

Dit zou dus betekenen dat alcohol celdood tegenhoudt, mits in gemiddelde mate genuttigd. Wel kan alcohol zorgen voor een lagere GCS, door verminderde bewustzijn, waardoor er een vertekend beeld kan zijn van de status van de patiënten. Dit is echter geen reden om te wachten met het afnemen van de GCS, omdat hoofdtrauma alsnog zo snel mogelijk behandeld moet worden.³⁴

Psychische voorgeschiedenis speelt een belangrijke rol in de prognose van klachtenduur, is uit de resultaten gebleken. Traumatisch hersenletsel kan echter ook de oorzaak zijn van depressieve klachten of PTSD en daarbij dus bijdragen aan langdurige klachten.³⁵ Uit onderzoek van Stein et al.³⁵ (2019) blijkt dat depressie en PTSD redelijk veel voorkomend zijn na licht traumatisch hersenletsel. Ook blijkt dat bij bepaalde patiënten de kans hierop verhoogd is door de preexistente psychische problemen en de oorzaak van letsel. Aanranding of ander geweldpleging zou bijvoorbeeld zorgen voor een verhoogd risico op psychische klachten. Dit komt overeen met de uitkomsten van dit literatuuronderzoek, waarbij geweldpleging als oorzaak van hersenletsel een indicator kan zijn voor langdurige klachten. Het is bij de geïnccludeerde studies niet duidelijk of de depressie ontwikkeld is tijdens het herstel of dat de klachten al aanwezig waren voor het ongeval. Recent onderzoek van Yue et al (2019) laat zien dat, naast een lage GOSE-score bij patiënten met psychische voorgeschiedenis, ook het terugkeren naar dagelijkse activiteiten, zoals werk, voor deze patiëntgroep bemoeilijkt wordt.³⁶ Veel onderzoek naar PCS en psychische voorgeschiedenis is gedaan onder militairen met post-traumatisch stresssyndroom (PTSS). Gezien de complexiteit in het ontstaan van het hersenletsel, maar ook de overige PTSS-klachten die al aanwezig kunnen zijn door een oorlogssituatie, zijn deze onderzoeken niet meegenomen in dit literatuuronderzoek.

Slechts een studie heeft verschil uitgewezen in rassen en etniciteit. De studie van Madhok et al. wees uit dat minderheden, zoals afro-Amerikanen en Aziaten grotere kans hadden op langdurige klachten. Dit wordt ondersteund door onderzoek van Williams-Gary et al. (2009). Dit onderzoek stelt op basis van literatuur dat rassen anders dan het blanke ras meer beperkingen en minder functionele zelfstandigheid hadden na licht traumatisch hersenletsel.³⁷ Een oorzaak hiervan wordt benoemd door Brenner et al (2020): zij zien dat minderheden vaak minder nazorg hebben en sneller naar huis worden gestuurd na een bezoek aan de eerste hulp.³⁸ Dit wordt ondersteund door een recente studie van Rath et al (202). Zij zien een groot verschil in de ontslagen uit het ziekenhuis tussen de patiënten met een etnische minderheid en de blanke patiënten. Bij de patiënten met een raciale of etnische minderheid, werd 78% ontslagen terwijl ze nog niet cognitief onafhankelijk waren, in vergelijking met de 34% bij de blanke patiënten ($P < .001$).³⁹ De studie van Arango-Lasprilla et al. (2010) vond geen verschil tussen de verschillende minderheidspopulaties, maar concludeerde wel dat deze groep inderdaad grotere kans heeft op een vertraagd of slechter herstel. Daarnaast zijn onder andere de socio-economische status, educatie, motivatie, sociale support en taalverschillen ook relevante factoren die het herstel kunnen belemmeren.⁴⁰

Kwaliteiten en beperkingen van dit onderzoek

In de vroege fase van het onderzoek is gebruik gemaakt van de mediatheekservice van de Hanzehogeschool, waardoor de zoekopdracht door twee personen is uitgevoerd. Op deze wijze is het zeker dat er gebruik gemaakt is van een kwalitatief goede zoekstring. Daarnaast is een van de kwaliteiten van dit onderzoek, dat het artikel bevat van hoge evidentie en een breed scala van mogelijke factoren omvat. Ook betreft dit onderzoek een actueel onderwerp, gezien er binnen Nederland steeds meer onderzoek wordt gedaan naar de risicofactoren en hoe deze van invloed zijn op de behandelopties bij licht traumatisch hersenletsel. Verder was er een grote onderzoekspopulatie, waardoor veel verschillende patiënten zijn geïnccludeerd. Dit maakt het onderzoek ook relevant voor de opdrachtgever; de opdrachtgever is een revalidatiecentrum in het noorden van Nederland, waar de patiëntpopulatie

vooral bestaat uit werkende mensen. Om deze reden zijn onderzoeken over kinderen bijvoorbeeld ook niet geïncludeerd.

Een van de beperkingen van dit literatuuronderzoek was het vinden van artikelen; veel recente literatuur valt onder een groot onderzoek met vaak dezelfde auteurs. Hierdoor zou er sprake kunnen zijn van een verhoogd risk of bias. Er is echter voor gekozen om per hoofdstudie, slechts een deelstudie te includeren. Wel zijn andere deelstudies genoemd in deze discussie, omdat, gezien de geringe mate aan recente artikelen, er simpelweg geen andere relevante literatuur was. Toch is het niet gelukt om slechts een artikel per auteur te includeren. Vaak zijn de hoofdauteurs van een artikel ook co-writer geweest bij een ander artikel. Een andere beperking van dit onderzoek is dat de analyse slechts door een persoon is uitgevoerd, wat een verhoogd risico op bias kan geven. Op het moment dat de analyse door meerdere personen was uitgevoerd, zou de literatuur bijvoorbeeld anders beoordeeld kunnen worden.

Dan moet er ook nog rekening gehouden worden met het volgende: hoewel er getracht is dit onderzoek zo relevant mogelijk te houden voor fysiotherapeuten, blijft dit een moeilijk punt. Er is namelijk vaak niet alleen een fysieke beperkende factor, maar ook een psychische factor of een ander meespelende factor wat buiten de expertise van de fysiotherapeut valt. Wellicht overstijgt dit onderzoek daarom zijn doelgroep van fysiotherapeuten, maar om een zo duidelijk mogelijk beeld te kunnen schetsen van de situatie, is daarom afgeweken van die doelgroep fysiotherapeut en is er overgegaan op de doelgroep paramedici.

Aanbevelingen voor verder onderzoek

Revalidatie en nazorg zijn zaken die misschien niet voor elke patiënt nodig zijn, maar voor bepaalde patiëntgroepen toch cruciaal lijken. Meer onderzoek moet uitwijzen voor welke patiëntengroepen dit van belang is. Een RCT of een cohortstudie met verschillende patiëntpopulaties en een controlegroep die het 'normale' revalidatieproces doorloopt, zou moeten uitwijzen welke patiënten een beter herstel hebben. Ook kunnen hierin de verschillende behandelmethodes meegenomen worden, om te kijken wat het beste bij welke patiënt past. Daarnaast zou er een vroegtijdig meetinstrument opgezet moeten worden, om paramedici te ondersteunen in het screenen van patiënten na licht traumatisch hersenletsel.

Aanbeveling opdrachtgever

Waar een multidisciplinair revalidatieprogramma momenteel vooral wordt gezien als iets wat pas wordt ingezet bij langdurige klachten, zou in de toekomst een afspraak in een revalidatiecentrum een goede optie kunnen zijn in de eerste weken na het bezoek aan het ziekenhuis of huisarts. Op die manier kan er, met de voorspellende factoren in het achterhoofd, vroegtijdig worden gescreend of nazorg van toegevoegde waarde kan zijn om zo het herstel te bevorderen. Deze screening kan worden uitgevoerd door een paramedisch team, waardoor alle facetten van het dagelijks functioneren aan bod komen. Alle factoren benoemd in de resultaten zijn losstaand al factoren met een verhoogd risico, maar als men deze samenvoegt wordt het risico alleen maar groter. Daarom is het van belang dat alle disciplines samenwerken om een zo goed mogelijk beeld van de patiënt te voeren. Een vrouw die door geweldpleging hersenletsel heeft opgelopen, met hierbij PTSS-klachten, heeft namelijk een verhoogde kans op langdurige klachten. Als iets van deze informatie ontbreekt, kan er een cruciale schakel missen om de juiste behandeling aan te bieden.

Concreet is de aanbeveling dus als volgt: biedt patiënten in de eerste weken na het trauma een consult aan in een multidisciplinair revalidatiecentrum, om vroegtijdig, multidisciplinair in kaart te brengen of nazorg van belang is en of er een verhoogde kans is op langdurige klachten.

Relevantie van dit onderzoek

Voor de fysiotherapeut in de eerste lijn is dit misschien niet het meest passende literatuuronderzoek, maar als er naar fysiotherapie in bredere zin wordt gekeken, zou er voor elke werkplek het een en ander opgestoken kunnen worden. Dit onderzoek is geschreven in opdracht van UMCG Centrum voor Revalidatie Beatrixoord (volledige naam), een derdelijns revalidatiecentrum. Gezien de nauwe contacten met het Universitair Medisch Centrum Groningen, zouden patiënten in ieder geval in een vroeg stadium een aanbod moeten krijgen om een multidisciplinaire behandeling aan te gaan, in plaats van pas te laat aan de bel te trekken. Om dit onderzoek relevant te houden, wordt er verder gekeken naar demografische gegevens, informatie over het ongeval en de psychische voorgeschiedenis van een patiënt. Dit is data wat een fysiotherapeut in de revalidatie zelf kan op- of uitvragen bij de patiënt. In een multidisciplinair revalidatiecentrum zouden deze factoren verdeeld kunnen worden over de verschillende disciplines. Zo zou de psycholoog het psychische gedeelte op kunnen pakken en kan de fysiotherapeut werken aan de motorische beperkingen en het uithoudingsvermogen. Alle disciplines samen, zouden kunnen zorgen voor een hogere GOSE-score en dus een hogere mate van zelfstandigheid, met minder langdurige klachten. Dit is de reden dat dit literatuuronderzoek zeer uiterst schikt voor alle paramedici.

Conclusie

Het doel van dit onderzoek was om antwoorden te vinden op de vraag welke patiënten meer kans hebben op langdurige klachten na een hersenschudding. Uit de gevonden literatuur blijkt dat vrouwelijk geslacht en geweldpleging als oorzaak van het letsel en psychische voorgeschiedenis factoren zijn om rekening mee te houden bij het voorspellen van klachtenduur. Ook ras en etniciteit spelen hierin een belangrijke rol, net als jaren van onderwijs, eerder hersenletsel en de motivatie van de patiënt om te herstellen. Deze factoren zijn losstaand al risicofactoren, maar zorgen, als ze gecombineerd worden, voor een nog groter risico. Zo gaan geweldpleging als oorzaak en PTSS-klachten vaak samen, wat leidt tot een verhoogd risico op langdurige klachten. Hoewel leeftijd niet direct een risicofactor is, neemt de kans op herhalende valincidenten bij een hogere leeftijd toe en daarmee ook de kans op licht traumatisch hersenletsel. Dit maakt ouderen van hogere leeftijd, die val-gevaarlijk zijn óók een risicogroep. Alcoholintoxicatie mag dan een lagere GCS geven, maar is geen indicator voor langdurige klachten.

Nazorg speelt een cruciale rol. Voornamelijk in de eerste weken van het herstel kan er veel baat zijn bij nazorg. Slechte nazorg kan leiden tot langdurige klachten. De oorzaak van de verwaarloosde nazorg kan liggen bij de patiënt zelf door gebrek aan motivatie of omdat de patiënt valt onder een minderheidspopulatie. Ook kunnen bestaande psychische problemen een obstakel zijn voor goede nazorg.

Bibliografie

1. Voormolen, D., Haagsma, J.A., Polinder, S., Maas, A.I.R., Steyerberg, E.W., Vulekovic, P., Sewalt, C.A., Gravesteijn, B., Covic, A., Andelic, N., Plass, A. and Von Steinbuechel, N. 2019. Post-Concussion Symptoms in Complicated vs. Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury Patients at Three- and Six-Months Post-Injury: Results from the CENTER-TBI Study. *Journal of clinical medicine*. 9, 1921.
2. Andelic, N., Røe, C., Tenovuo, O., Azouvi, P., Dawes, H., Majdan, M., Ranta, J., Howe, E.I., Wiegers, E.J.A., Tverdal, C., Borgen, I., Forslund, M.A., Kleffellgaard, I., Dahl, H.M., Jacob, L., Cogné, M., Lu, J., von Steinbuechel, N. & Zeldovich, M. 2021. Unmet Rehabilitation Needs after Traumatic Brain Injury across Europe: Results from the CENTER-TBI Study. *Journal of Clinical Medicine*. 10. Artikel 1035.
3. Bergersen, K., Halvorson J.O., Tryti, E.A., Taylor, S.I. and Olsen, A. 2017. A systematic literature review of psychotherapeutic treatment of prolonged symptoms after mild traumatic brain injury. *Brain Injury*. 31(3), pp. 279-289.
4. Marshall, S., Bayley, M., McCullagh, S., Velokonja, D., Berrigan, L., Ochterlony, D. and Weeger, K., 2017. Updated clinical practice guidelines for concussion/mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Brain Injury*. 29(6), pp. 688-700.
5. Bloom, B., Thomas, S., Ahrensberg, J.M., Weaver, R., Fowler, A., Bestwick, J., Harris, T. & Pearse, R. 2018. A Systematic review and meta-analysis of return to work after mild Traumatic brain injury. 32(13-14). P.p. 1623-1636.
6. Hiployee, C., Dufort, P., Davis, H., Wennberg, R., Tarteglia, M., Mikulis, D., Hazrati, L. and Tator, C., 2017. Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers. *Journal of neurotrauma*, 35, pp.1511-1523.
7. Van der Vlegel, M., Polinder, S., Toet, H., Panneman, M.J.M. en Haagsma, J.A. 2021. Prevalence of Post-Concussion-Like Symptoms in the General Injury Population and the Association with Health-Related Quality of Life, Health Care Use, and Return to Work. *Journal of Clinical Medicine*. 10(4), article 806
8. Voormolen, D., Cnossen, M., Polinder, S., Gravesteijn, B., von Steinbuechel, N., Real, R. and Haagsma, J., 2019. Prevalence of post-concussion-like symptoms in the general population in Italy, The Netherlands, and the United Kingdom. *Brain Injury*, 33(8), pp.1078-1086.
9. Langdurige klachten na een hersenschudding (PSC). Website van Revalide Utrecht. ZD. Beschikbaar via <https://revalideutrecht.nl/hersenschudding-pcs/#:~:text=Langdurige%20klachten%20na%20een%20hersenschudding,spieren%20tot%20gevolg%20kan%20hebben>. Geraadpleegd 10 maart '22.
10. Meesters, Y., Ferwerda M., Zijlstra T. en Sorgdrager B., 2022. Ontregeling van leven na LTH: Als compenseren niet meer gaat. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde*. 30(3), pp. 24-26.
11. Andelic, N., Røe, C., Tenovuo, O., Azouvi, P., Dawes, H., Majdan, M., Ranta, J., Howe, E.I., Wiegers, E.J.A., Tverdal, C., Borgen, I., Forslund, M.A., Kleffellgaard, I., Dahl, H.M., Jacob, L., Cogné, M., Lu, J., von Steinbuechel, N. & Zeldovich, M. 2021. Unmet Rehabilitation Needs after Traumatic Brain Injury across Europe: Results from the CENTER-TBI Study. *Journal of Clinical Medicine*. 10. Artikel 1035.
12. Internetsite webapplicatie Rayyan. Z.D. Beschikbaar via: <https://www.rayyan.ai/>. Geraadpleegd van 7 maart 2022 – 18 april 2022.
13. Grooten, W.J.A., Tseli, E., Äng, B.O., Boersma, K., Stålnacke, B., Gerdle, B. and Enthoven, P. 2019. Elaborating on the assessment of the risk of bias in prognostic studies in pain

- rehabilitation using QUIPS – aspects of interrater agreement. *BMC – Diagnostic and Prognostic Research*. 3, artikel 5.
14. EBRO handleiding, hoofdstuk 5. Webpagina van Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. 2017. Beschikbaar via: <https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/ontwikkeltools-ontwikkelen/Ebro+handleiding+hoofdstuk+5+paragraaf+3.pdf>. Geraadpleegd op 14 april '22.
 15. Cook, A. & Sheikh, A. 2000. Descriptive statistics (Part 2): Interpreting study results. *Asthma in General Practice*. 8(1), pp: 16-17.
 16. Baarda, B. 2019. Dit is onderzoek! Handleiding voor kwantitatief en kwalitatief onderzoek. *Groningen, Noordhoff uitgevers*. 9789001816896.
 17. Szumilas, M. 2010. Explaining Odds Ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 19:3, pp: 227 – 229.
 18. Hoffman, T.S. 2021. Relative Risk. *StatPearls (internet)*. Beschikbaar via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430824/>. Geraadpleegd op 16 april '22.
 19. Wilson, L., Boase, K., Nelson, L.D., Temkin, N.R., Giacino, J.T., Markowitz, A.J., Maas, A., Menon, D.K., Teasdale, G. & Manley, G.T. 2021. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *Journal of Neurotrauma*. 38(17). Pp. 2435-2446.
 20. Jennett, B. & Bond, M. 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1. P.p. 480-484
 21. Middleton, P.M. 2012. Practical use of the Glasgow Coma Scale; a comprehensive narrative review of GCS methodology. *Australasian Emergency Nursing Journal*. 15. Pp. 170-183.
 22. Kirstman, V.L., Brison, R.J., Bédard, M., Regul, P. and Chisholm, S. 2016. Prognostic markers for poor recovery after mild traumatic brain injury in older adults: a pilot cohort study. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 31(6). Pp. 33-43.
 23. Skandsen, T., Stenberg, J., Follestad, T., Karaliute, M., Saksvik, S.B., Einarsen, C.E., Lillehaug, H., Håberg, A.K., Vik, A., Olsen, A. and Iverson, G.L. 2020. Personal factors associated with post-concussion symptoms 3 months after mild traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 102:1102-12.
 24. Van der Naalt, J., Timmerman, M.E., De Koning, M.E., Van der Horn, H.J., Scheenen, M.E., Jacobs, B., Hageman, G., Yilmaz, T., Roks, G. & Spikman, J.M. 2017. Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): An observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 16: 532-540.
 25. Einarsen, C.E., Van der Naalt, J., Jacobs, B., Follestad, T., Moen, K.G., Vik, A., Håberg, A.K. & Skandsen, T. 2018. Moderate Traumatic Brain Injury: Clinical Characteristics and Prognostic Model of 12-Month Outcome. *World Neurosurgery*. 114, Pp. E1199-E1210.
 26. Madhok, D.J., Yue, J.K., Sun, X., Suen, C.G., Coss, N.A., Jain, S., Manley, G.T. & the TRACK-TBI Investigators. 2020. Clinical Predictors of 3- and 6-Month Outcome for Mild Traumatic Brain Injury Patients with a Negative Head CT scan in the Emergency Department: a TRACK-TBI Pilot Study. *Brain Sciences*. 10(5), artikel 269.
 27. Booker, J., Sinha, S., Choudhari, K., Dawson, J. & Singh, R. 2019. Description of the predictors of persistent post-concussion symptoms and disability after mild traumatic brain injury. *British Journal of Neurosurgery*. 33(4). Pp. 367-375.
 28. Garza, N., Toussi, A., Wilson, M., Shahaie, K. & Martin, R. 2020. The Increasing Age of TBI Patients at a Single Level 1 Trauma Center and the Discordance Between GCS and CT Rotterdam Scores in the Elderly. *Frontiers in Neurology*. 11, artikel 112.
 29. Van der Naalt, J. 2004. Fysische diagnostiek – de Glasgow-comaschaal voor het meten van bewustzijnsstoornissen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 148(10). P.p. 472-476.

30. Rundhaug, N.P., Moen, K.G., Skandsen, T., Schirmer-Mikalsen, K., Lund, S.B., Hara, S. & Vik, A. 2015. Moderate and severe traumatic brain injury: effect of blood alcohol concentration on Glasgow Coma Scale score and relation to computed tomography findings. *Journal of Neurosurgery*. 122. P.p. 211-218.
31. Thompspon, H.J., McCormick, W.C. & Kagan, S.H. 2006. Traumatic Brain Injury in Older Adults: Epidemiology, Outcomes, and Future Implications. *Journal of American Geriatric Society*. 54(10). P.p. 1590-1595.
32. Raj, R., Skrifvars, M.B., Kivisaari, R., Hernesniemi, J., Lappalainen, J. & Siironen, J. 2015. Acute Alcohol Intoxication and Long-Term Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 32. P.p. 95-100.
33. Kanbak, G., Kartkaya, K., Ozcelik, E., Guvenal, A.B., Kabay, S.C., Arslan, G. & Durmaz, R. 2013. The neuroprotective effect of acute moderate alcohol consumption on caspase-3 mediated neuroapoptosis in traumatic brain injury: the role of lysosomal cathepsin L and nitric oxide. *Gene*. 512. P.p. 492-495.
34. Rundhaug, N.P., Moen, K.G., Skandsen, T., Schirmer-Mikalsen, K., Lund, S.B., Hara, S. & Vik, A. 2015. Moderate and severe traumatic brain injury: effect of blood alcohol concentration on Glasgow Coma Scale score and
35. Stein, M.B., Jain, S., Giacino, J.T., Levin, H., Dikmen, S., Nelson, L., Vassar, M.J., Okonkwo, D.O., Diaz-Arrestia, R., Robertson, C.S., Mukherjee, P., McCrea, M., Mac Donald, C.L., Yue, J.K., Yuh, E., Sun, X., Campbell-Sills, L., Temkin, N. & Manley, G.T. 2019. Risk of Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression in Civilian Patients After Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study. *JAMA Psychiatry*. 76(3). P.p. 249-258.
36. Yue, J.K., Cnossen, M.C., Winkler, E.A., Deng, H., Phelps, R.R.L., Coss, N.A., Sharma, S., Robinson, C.K., Suen, C.G., Vassar, M.J., Schnyer, D.M., Puccio, A.M., Gardner, R.C., Yuh, E.L., Mukherjee, P., Valadka, A.B., Okonkwo, D.O., Lingsma, H.F. & Manley, G.T. 2019. Pre-injury Comorndities Are Associated with Functional Impairment and Post-Concussive Symptoms at 3- and 6-Months After Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study. *Frontiers in Neurology*. 10. Artikel 343.
37. Williams-Gary, K., Arango-Lasprilla, J.C. & Stevens, L.F. 2009. Do racial/ethnic differences exist in post-injury outcomes after TBI? A comprehensive review of the literature. *Brain Injury*. 23(10). P.p. 775-789
38. Brenner, A.K., Grossner, E.C., Johnson, B.N., Bernier, R.A., Soto, J. & Hillary, F.G. 2020. Race and ethnicity considerations in traumatic brain injury research: Incidence, reporting, and outcome. *Brain Injury*. 34(6). P.p. 801-810.
39. Rath, J.F., McGriffin, J.N., Glubo, H., McDermott, H.W., Beattie, A., Arutiunov, C., Schaefer, L.A., Im, B., & Bushnik, T. 2022. Cognitive Dependence in Physically Independent Patients at Discharge from Acute Traumatic Brain Injury Rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 103(5).
40. Arango-Lasprilla, J.C. & Kreutzer, J.S. 2010. Racial and Ethnic Disparities in Functional, Psychosocial, and Neurobehavioral Outcomes After Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 25(2). P.p. 128-136.

Bijlagen

1. Zoektermen
2. QUIPS
3. GOSE

Bijlage 1: Zoektermen

Term 1	AND/OR	Term 2	AND/OR	Term 3	NOT	Term 4 (populaties)	NOT	Term 5 (aandoening)
Post concussion syndrome	AND	Risk factors	AND	GOSE	NOT	Children	NOT	Pneumonia
Alternatieve zoektermen		Alternatieve zoektermen		Alternatieve zoektermen		Alternatieve zoektermen		Alternatieve zoektermen
TBI		Prognosis		GOSE score		Preschool, child		Respiratory Tract Infections
OR		OR		OR		NOT		OR
Mild traumatic brain injury		Prediction factor		Glasgow Outcome Extended		Military		Pneumonia, viral
OR		OR				Alternatieve zoektermen		NOT
Brain concussion		Prognostic factor				Military Personnel		Cancer
OR						OR		OR
Concussion						Veterans		Neoplasms
OR								OR
Postconcussive symptoms								Malignancy

Tabel 6: Zoektermen

Bijlage 2: QUIPS-lijst

Beschikbaar via Cochrane 22

Author and year of publication				
Study identifier				
Reviewer				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods & Comments	Rating of reporting	Rating of "Risk of bias"
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	Provide comments or text excerpts in the white boxes below, as necessary, to facilitate the consensus process that will follow.	Click on each of the blue cells and choose from the drop down menu to rate the adequacy of reporting as yes, partial, no or unsure.	Click on the green cells; choose from the drop-down menu to rate potential risk of bias for each of the 6 domains as High, Moderate, or Low considering all relevant issues
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).			
Source of target population	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST) .			
Method used to identify population	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)			
Recruitment period	Period of recruitment is adequately described			
Place of recruitment	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described			
Inclusion and exclusion criteria	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria or "zero time" description).			
Adequate study participation	There is adequate participation in the study by eligible individuals			
Baseline characteristics	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST) .			
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.			
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).			
Proportion of baseline sample available for analysis	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.			
Attempts to collect information on participants who dropped out	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.			
Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up	Reasons for loss to follow-up are provided.			
Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST) . There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.			
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.			

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).			
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).			
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall). Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.			
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.			
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.			
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.			
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.			
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).			
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.			
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).			
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.			
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.			
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).			
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LUST), are measured.			
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).			
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).			
<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.			
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.			
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups). Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).			
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.			
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.			
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.			
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model. The selected statistical model is adequate for the design of the study.			
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.			
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.			

Bijlage 3: GOSE

GOSE schaal (5- en 8-puntsschaal)			
GOS (5)	GOSE (8)	Domein	Criteria
Dood	1. Dood		
Vegetatieve staat	2. Vegetatieve staat	Bewustzijn	
	3. Laag EB	Functioneren in huis	Kan niet 24 uur alleen zijn
Ernstig beperkt (EB)	4. Hoog EB	Functioneren in en buiten huis	Kan niet 24 uur alleen zijn OF kan geen boodschappen doen OF kan niet reizen
	5. Laag MB	Werk/studie Sociaal en vrije tijd Familie en vriendschap	Kan niet werken/studeren OF Kan niet participeren OF Constante problemen
Matig beperkt (MB)	6. Hoog MB	Werk Sociaal en vrije tijd Familie en vriendschap	Verminderde werkzaamheden Kan minder participeren Vaak problemen
	7. Laag GH	Sociaal en vrije tijd Familie en vriendschap Symptomen	Iets minder participeren Af en toe problemen Soms symptomen
Goed herstel (GH)	8. Hoog GH		Geen problemen in dagelijks functioneren

Tabel 7: Afkomstig uit bron 12