

Samenvatting

Een subarachnoïdale bloeding (SAB) is een bloeding in een ruimte rondom de hersenen (de subarachnoïdale ruimte). Een SAB ontstaat in een groot deel van de gevallen door een ruptuur van een intracranieel aneurysma, een bolvormige uitstulping van een slagader. We spreken dan van een aneurysmatische SAB (aSAB). De incidentie van dit type hersenbloeding is ongeveer 6 per 100.000 personen per jaar. Een aSAB komt voornamelijk voor bij relatief jonge mensen, met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar. Het betreft een levensbedreigende aandoening: slechts 65% van de getroffen personen overleeft een aSAB. Van de patiënten die de aSAB overleven is een klein deel (10-20%) na de aSAB onvoldoende in staat zelfstandig algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) uit te voeren en wordt daarom opgenomen in een verpleeghuis of revalidatiecentrum. Het merendeel van de patiënten die een aSAB overleven zijn echter ADL-zelfstandig en gaan na ontslag uit het ziekenhuis naar huis. Ondanks dat deze ADL-zelfstandige aSAB patiënten fysiek goed hersteld zijn, hebben zij bij thuiskomst vaak veel moeite om hun leven weer volledig op te pakken. Veel patiënten rapporteren cognitieve klachten zoals mentale traagheid en verminderde geheugen- en aandachtfuncties. Ook komen depressieve klachten, angstklachten en/of posttraumatische stressklachten regelmatig voor na een aSAB. Deze cognitieve en emotionele klachten hebben een weerslag op het dagelijks functioneren van deze patiënten. Complexe activiteiten zoals werk, (financiële) administratie, huishouden en boodschappen doen zijn vaak lastig voor ADL-zelfstandige aSAB patiënten. Daarnaast geeft een deel van deze aSAB patiënten aan zich beperkt te voelen in het oppakken van hun rol in het gezin, relaties met familie en vrienden en/of participatie in de maatschappij. De ernst van de cognitieve en emotionele klachten en stoornissen van ADL-zelfstandige aSAB patiënten en de mate waarin zij beperkingen ervaren in het oppakken van hun (sociale) leven na de aSAB verschilt tussen aSAB patiënten. Dit proefschrift richt zich op de vraag welke factoren een rol spelen in de cognitieve, en psychosociale klachten en stoornissen van ADL-zelfstandige aSAB patiënten, met als doel handvatten te bieden voor de medische behandeling en (cognitieve) revalidatie van deze patiënten.

Determinanten van cognitief functioneren na een aSAB

In deel I is onderzoek gedaan naar determinanten van cognitieve klachten en cognitief functioneren na een aSAB. Hierbij ligt de focus op de invloed van verschillende pathofysiologische processen die (kunnen) optreden na een aSAB. In **hoofdstuk 2** is gekeken naar de relatie tussen cerebrale perfusie (doorbloeding van de hersenen) binnen de eerste 24 uur na een aSAB en cognitief functioneren 3 maanden na die aSAB. Alhoewel de acute verhoging van intracranieële druk, en als gevolg daarvan verlaging van cerebrale perfusie, gezien wordt als een van de belangrijkste oorzaken van vroege hersenschade na een aSAB, is er geen relatie tussen cerebrale perfusie en cognitief functioneren gevonden. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat we de piek in intracranieële druk en corresponderende dip in cerebrale perfusie na de aSAB hebben gemist, aangezien deze het meest uitgesproken is in de

eerste minuten na een aSAB. Het is echter in de klinische praktijk onmogelijk om de cerebrale perfusie zo vroeg na de aSAB te onderzoeken.

Naast de initiële bloeding kunnen mogelijk ook secundaire neurologische complicaties van invloed zijn op het cognitief functioneren na een aSAB. Een veel voorkomende complicatie is cerebrale ischemie. In **hoofdstuk 3** tonen we aan dat cerebrale ischemie gedurende de klinische opname een indicator is voor verminderd cognitief functioneren 3 maanden na de aSAB. Dit effect blijkt niet beïnvloed te worden door het aantal en het volume van de ischemische laesies.

Om aSAB patiënten te beschermen tegen secundaire ischemie is veel onderzoek verricht naar neuroprotectieve behandelingen, bijvoorbeeld met magnesiumsulfaat. Ondanks positieve resultaten van pre-klinische en fase II-studies laat een eerdere gerandomiseerde klinische studie (MASH-II) geen effect zien van behandeling met magnesiumsulfaat op de klinische uitkomst van aSAB patiënten. In dit onderzoek is de klinische uitkomst gemeten met een handicap schaal (modified Rankin Scale). Deze schaal geeft een goede indruk van beperkingen in ADL en mobiliteit, maar (subtiële) cognitieve problemen worden hiermee niet of onvoldoende gedetecteerd. In een sub-studie van dit gerandomiseerd klinisch onderzoek hebben we daarom gekeken naar het effect van magnesiumsulfaat op het cognitief functioneren, gemeten met neuropsychologische tests (**hoofdstuk 4**). Ondanks het gebruik van meer uitgebreide en gevoeliger uitkomstmaten leiden onze resultaten niet tot verandering van de eerdere conclusie. Een behandeling met magnesiumsulfaat leidt niet tot verbetering van de klinische uitkomst (inclusief het cognitief functioneren) van aSAB patiënten en is daarom niet geïndiceerd.

Een andere neurologische complicatie die naast cerebrale ischemie frequent voorkomt na een aSAB is een hydrocephalus (waterhoofd). In **hoofdstuk 5** laten we zien dat het cognitief functioneren 3 maanden na de aSAB niet beïnvloed wordt door het algehele volume van de cerebrale ventrikels, maar dat wel specifiek het geheugen gevoelig is voor het volume van de temporaalhoorns. Dit kan mogelijk worden verklaard door de druk van de temporaalhoorn op de hippocampus, een anatomische structuur die naast de temporaalhoorn ligt en cruciaal is voor het geheugen. Het effect van de temporaalhoorn op het geheugen is significant, maar beperkt. Op individueel niveau kan op basis van het volume van de temporaalhoorns geen onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met en zonder geheugenstoornissen. We concluderen daarom dat bij vergrote temporaalhoorns, maar afwezigheid van klinische symptomen, er geen indicatie is voor agressieve drainage.

In zowel de studie naar de invloed van cerebrale ischemie als de studie naar het effect van het volume van ventrikels op het cognitief functioneren na aSAB, hebben we niet alleen middels neuropsychologische tests naar cognitief functioneren gekeken, maar patiënten ook gevraagd of en in welke mate zij cognitieve klachten ervaren. In tegenstelling tot de negatieve invloed

van cerebrale ischemie op het cognitief functioneren, vinden we geen relatie tussen deze neurologische complicatie en de door patiënten ervaren cognitieve klachten (**hoofdstuk 3**). Dit betekent dat aanwezige cognitieve klachten niet door deze neurologische complicatie kunnen worden verklaard (**hoofdstuk 3**). Wat betreft het volume van de ventrikels zien we dat patiënten specifiek meer geheugenklachten rapporteren naarmate het volume van de temporaalhoorns groter is (**hoofdstuk 5**). Dit komt overeen met het effect dat we vinden van het volume van de temporaalhoorns op de geheugenprestaties van aSAB patiënten. Bevindingen op basis van subjectieve maten van cognitief functioneren (cognitieve klachten) komen vaak beperkt overeen met de bevindingen van objectieve maten van cognitief functioneren (cognitieve tests). Onze resultaten suggereren dat de overlap tussen deze subjectieve en objectieve maten van cognitief functioneren mogelijk domeinspecifiek zijn. In het algemeen kunnen patiënten een goede inschatting geven van hun geheugenfuncties, maar het inschatten van andere cognitieve functies, zoals executieve functies of mentale snelheid, blijkt voor veel patiënten lastiger.

Concluderend moge het duidelijk zijn dat er niet één factor aan te wijzen is die verantwoordelijk is voor de cognitieve klachten en cognitieve stoornissen na een aSAB. Alhoewel het huidige proefschrift meer zicht geeft op de determinanten van cognitief functioneren na een aSAB, blijft een deel van de variantie in cognitief functioneren na een aSAB onverklaard. In dit proefschrift ligt de focus op de pathofysiologische factoren. Er zijn tevens onderzoeken die sterke aanwijzingen geven dat psychologische factoren (stemming, angst, PTSS) ook een rol kunnen spelen in het cognitief functioneren na aSAB. Er ligt een uitdaging voor toekomstig onderzoek om bevindingen van deze medische en psychologische onderzoeken samen te voegen. Hiermee kan mogelijk meer inzicht worden verkregen in hoe deze beide perspectieven zich tot elkaar relateren, en in welke mate deze factoren samen het cognitief functioneren na een aSAB beïnvloeden.

Determinanten van psychosociaal functioneren na een aSAB

Deel II van het proefschrift is gericht op de determinanten van psychosociaal functioneren na een aSAB. Meer specifiek is er gekeken naar welke factoren van invloed zijn op posttraumatische stressklachten en beperkingen in participatie na een aSAB, en het beloop van deze klachten in de tijd. Een kwart van de aSAB patiënten heeft last van posttraumatische stressklachten suggestief voor een posttraumatische stressstoornis (PTSS), zelfs tot 3 jaar na de aSAB. Alhoewel dit aantal op groepsniveau over de tijd gelijk blijft, zien we op individueel niveau veranderingen in het aantal klachten suggestief voor PTSS over de tijd (**hoofdstuk 6**). Ongeveer de helft van alle aSAB patiënten heeft op een moment binnen het eerste jaar klachten suggestief voor PTSS. In 15% van de gehele studiebevolking zien we dat symptomen suggestief voor PTSS in de eerste maanden, later in het jaar herstellen. Met bijna vergelijkbare percentages zien we daarnaast ook patiënten met een stabiel patroon van symptomen suggestief voor PTSS (9%) en patiënten die in eerste maanden geen of weinig PTSS-symptomen ervaren, maar waarbij later in het jaar de symptomen toenemen en wel

suggestief voor PTSS zijn (13%). Omdat het moment waarop patiënten PTSS-symptomen na een aSAB kunnen ontwikkelen tussen patiënten verschilt, adviseren wij klinici om PTSS-symptomen op verschillende momenten gedurende het eerste jaar na de aSAB in kaart te brengen. Op deze manier kunnen klinici PTSS-symptomen tijdig signaleren en patiënten doorverwijzen voor (psycho)therapie. Klinische uitkomsten zoals demografische karakteristieken, aSAB karakteristieken, cognitief functioneren en kenmerken van een neurotische persoonlijkheidsstructuur blijken allen niet gerelateerd aan het beloop van symptomen suggestief voor PTSS. Alhoewel we aan de hand van onze studie veel factoren hebben kunnen uitsluiten, blijft onduidelijk welke factoren wél van invloed zijn op het beloop van PTSS na een aSAB. Volgens het aanhoudende-somatische-dreigingsmodel (Enduring Somatic Threat model) hangen PTSS-symptomen sterk samen met aanhoudende somatische klachten of signalen die patiënten associëren met de traumatische gebeurtenis. Het zou interessant kunnen zijn om binnen de aSAB-populatie verder onderzoek te doen naar deze hypothese.

In **hoofdstuk 7 & 8** is naar factoren gezocht die gerelateerd zijn aan de mate en het beloop van (sociale) participatie van ADL-zelfstandige aSAB patiënten. Zes maanden na de aSAB rapporteert ongeveer twee derde (64%) van de patiënten beperkingen in participatie en een vergelijkbare hoeveelheid geeft aan hierover ontevreden te zijn (**hoofdstuk 7**). Patiënten rapporteren de meeste beperkingen bij huishoudelijke taken en andere werkzaamheden in en rondom het huis, lichaamsbeweging, dagtochtjes en bij werk of opleiding. De mate van beperkingen in participatie en ontevredenheid over participatie wordt beïnvloed door cognitieve en angstklachten. Kijkend naar het beloop van participatie na een aSAB, zien we een verbetering gedurende het eerste jaar na de aSAB (**hoofdstuk 8**). Echter, 1 jaar na de aSAB ervaart nog steeds een derde van de aSAB patiënten beperkingen in participatie. De verbetering in participatie gedurende het eerste jaar is lager naarmate patiënten meer last hebben van stemmingsklachten. Cognitieve revalidatie en (psychologische) interventies gericht op angst- en stemmingsklachten kunnen behulpzaam zijn bij het verbeteren van de participatie van patiënten die een aSAB hebben doorgemaakt. Naast cognitieve en emotionele klachten zijn mogelijk ook andere psychosociale factoren van invloed op de mate van participatie na een aSAB. Voorbeelden hiervan zijn persoonlijkheid, coping strategieën en sociale steun. Toekomstig onderzoek is nodig om uit te wijzen in hoeverre deze factoren een rol spelen in participatie na een aSAB.