

Research into neuropsychological assessment and cognitive rehabilitation in brain tumor patients after surgery

Proefschrift

Sophie D. van der Linden

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Achtergrond

Patiënten met een hersentumor worden vaak geconfronteerd met cognitieve stoornissen, vermoeidheid en psychische klachten ten gevolge van de ziekte en de behandeling. Deze symptomen kunnen het dagelijks leven van patiënten, en dat van hun naasten, ten negatieve beïnvloeden en uiteindelijk zorgen voor een lagere kwaliteit van leven. In de afgelopen jaren is er binnen de neuro-oncologie meer aandacht gekomen voor deze cognitieve en psychologische uitkomstmaten, naast medisch-oncologische uitkomstmaten zoals overleving en tumorprogressie. Hoewel er nu steeds meer bekend is over de prevalentie en ernst van cognitieve stoornissen bij hersentumorpatiënten, is er veel minder onderzoek gedaan naar mogelijke behandelingen voor deze stoornissen. In dit proefschrift wordt er verder gekeken naar het meten van neuropsychologische uitkomsten bij hersentumorpatiënten, en daarnaast ook naar het inzetten van postoperatieve cognitieve revalidatie, met als uiteindelijk doel de nazorg voor patiënten die geopereerd worden aan een hersentumor te kunnen verbeteren.

Belangrijkste bevindingen

In het eerste deel van het proefschrift zijn verschillende aspecten van het meten van cognitieve functies en vermoeidheid bij hersentumorpatiënten onderzocht. In het tweede gedeelte werd er gefocust op de haalbaarheid en effectiviteit van cognitieve revalidatie via de *ReMind*-app.

In **hoofdstuk 2**, werden de test-hertest betrouwbaarheid en mogelijke oefeneffecten van de gecomputeriseerde neuropsychologische testbatterij CNS Vital Signs geëvalueerd, binnen een

steekproef van Nederlandse gezonde volwassenen. Er werden 158 participanten geïnccludeerd, en bij de 3-maanden en 12-maanden vervolgmetingen, werden er respectievelijk 131 en 77 participanten opnieuw getest. Test-hertest correlatiecoëfficiënten varieerden sterk tussen de cognitieve domeinen van de testbatterij (ICCs tussen de 0.40 en 0.88). Wat betreft oefeneffecten, zagen we dat participanten op de tweede meting (3 maanden later) significant beter scoorden op de Stroop Test, Symbool Coderen en op de Shifting Attention Test, wat leidde tot significant hogere scores op de domeinen Cognitieve Flexibiliteit, Verwerkingssnelheid en Reactietijd. Er werden geen significante veranderingen in prestatie gevonden tussen de tweede en de derde meting. Er werden formules opgesteld (RCIs), waarbij test-hertest betrouwbaarheid en oefeneffecten in acht werden genomen, om individuele verandering in cognitieve prestaties op de CNS VS beter te kunnen interpreteren bij gebruik van de batterij in onderzoek en in de klinische praktijk.

In **hoofdstuk 3**, werd het executief functioneren van hersentumorpatiënten nader onderzocht, waarbij er gebruik werd gemaakt van zelfrapportage vragenlijsten, informant vragenlijsten en testen voor het executief functioneren. Overeenstemming tussen patiënt en naaste, wat betreft het executief functioneren van de patiënt, werd onderzocht in 47 paren. Patiënten rapporteerden significant meer problemen op de Metacognitie index van de BRIEF-A in vergelijking met normen, maar ook in vergelijking met hun naasten. Over het algemeen was de overeenstemming tussen patiënt en naaste voldoende. Scores op vragenlijsten bleken nauwelijks samen te hangen met scores op de executieve testen. Vervolgonderzoek zou zich kunnen richten op de mismatch tussen zelfrapportage en testprestaties. Tevens zouden nieuwe manieren van meten (bijvoorbeeld m.b.v. virtual reality) voor het in kaart brengen van alledaags executief functioneren verder onderzocht kunnen worden voor hersentumor patiënten.

In **hoofdstuk 4**, werd de prevalentie, de ernst en mogelijke correlaten van vermoeidheid in meningeoompatiënten (WHO-graad I) onderzocht, met behulp van een gevalideerde multidimensionele vragenlijst (de MVI). Zowel voor operatie ($n = 65$) als één jaar na operatie ($n = 53$) scoorden meningeoom patiënten significant hoger op alle schalen van de MVI in vergelijking met normatieve gegevens. In een subgroep van patiënten die beide meetmomenten ondergaan hadden ($n = 34$) zagen we dat de gemiddelde scores niet veranderden over tijd op de schalen Algehele Vermoeidheid, Fysieke Vermoeidheid en Mentale Vermoeidheid. Verbeteringen werden geobserveerd op de schalen Verminderde Motivatie en Verminderde Activiteit. Patiënten rapporteerden dus dat zij een jaar na operatie gemotiveerder en actiever waren, maar nog steeds vermoeidheid ervaarden. Op individueel niveau zagen we dat 68% van de patiënten verhoogd scoorden op één of meer schalen van de

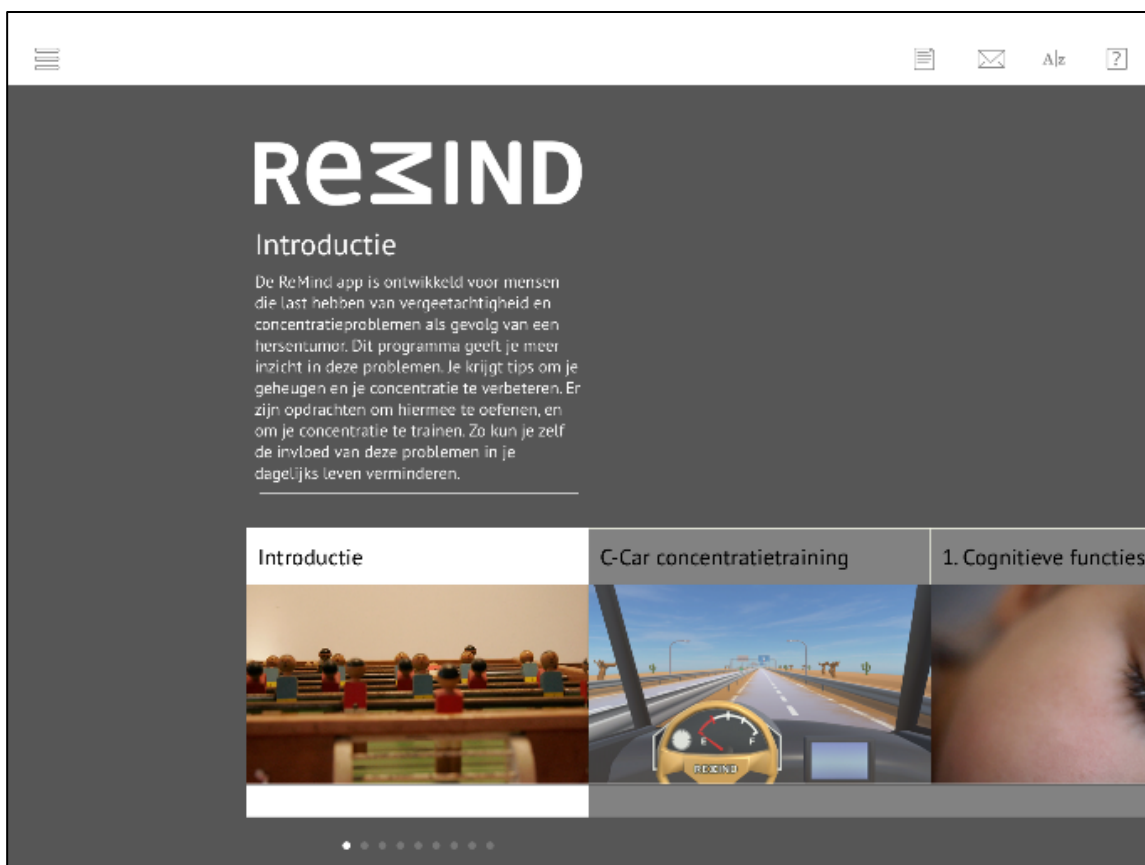
MVI voor operatie, en postoperatief was dit percentage 57%. Vermoeidheid was geassocieerd met zelf-gerapporteerde cognitieve klachten, angst- en depressie symptomen. Vanuit dit onderzoek werd het duidelijk dat vermoeidheid een erge, veelvoorkomende en persisterende klacht is in patiënten met een meningeoom die hieraan geopereerd worden, en dat het meer aandacht verdiend van zowel onderzoekers als klinici binnen de neuro-oncologie.

In het tweede gedeelte van het proefschrift werd er gekeken naar de haalbaarheid en effectiviteit van het cognitieve revalidatieprogramma *ReMind* (zie figuur 1). De iPad-app *ReMind* is gebaseerd op het eerder effectief gebleken face-to-face cognitief revalidatieprogramma van onze onderzoeksgroep. Het programma bestaat uit psychoeducatie, compensatietraining en aandachts-training. In **hoofdstuk 5** zijn de resultaten van het pilotonderzoek beschreven. Hierin werden de haalbaarheid van- en mogelijke barrières voor het gebruik van de cognitieve revalidatie-app geëvalueerd binnen een klinische setting bij 15 patiënten met een meningeoom of laaggradig glioom. Het rekruteren van voldoende participanten bleek moeilijk: een aanzienlijk deel van de patiënten die gepland stonden voor operatie kwamen op voorhand al niet in aanmerking voor het onderzoek (zij voldeden niet aan de inclusiecriteria) en van de patiënten die wél uitgenodigd werden, weigerde ongeveer de helft om deel te nemen aan het onderzoek. De deelnemers volbrachten gemiddeld 71% van de compensatietraining en 76% van de aandachts-training. Over het algemeen werd het programma goed beoordeeld door de patiënten. Zij gaven aan dat een iPad-app een goede manier was om het cognitieve revalidatieprogramma te volgen. Sommigen vonden de oefeningen van de aandachts-training te makkelijk, waardoor we deze na de pilotstudie uitgebreid hebben met moeilijkere oefeningen.

Na de pilotstudie startte er een gerandomiseerd studie (RCT), om de mogelijke effecten van het cognitief revalidatieprogramma op cognitieve prestaties en patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten te evalueren. Het onderzoeksprotocol van de RCT werd uitgebreid beschreven in **hoofdstuk 6**. Het doel was om preoperatief 150 patiënten met een meningeoom of laaggradig glioom te includeren. Met een uitvalpercentage van 33%, zouden we verwachten om 100 patiënten op te volgen (50 in de interventiegroep en 50 in de controlegroep). Neuropsychologische screening werd uitgevoerd voor operatie (T0) en drie maanden na operatie (T3). Op T3 werden patiënten toegewezen aan de interventiegroep of controlegroep. Patiënten in de interventiegroep volgde het cognitief-revalidatieprogramma voor 10 weken. Zes maanden (T6) en één jaar (T12) na operatie werden vervolg neuropsychologische metingen verricht.

In **hoofdstuk 7** werden de resultaten van de RCT gepresenteerd. Net als in de pilotstudie verliep het rekruteren van patiënten moeizaam, waardoor er uiteindelijk een relatief kleine

steekproef over bleef voor de analyses (interventie groep $n = 23$, controles $n = 26$ op T6). Therapietrouw was hoger in de RCT dan in de pilotstudie, waarbij gemiddeld 86% van de compensatietraining was afgerond en 91% van de aandachts-training. Daarentegen vielen er meer patiënten uit het onderzoek in de RCT dan in de pilotstudie. De *ReMind*-app werd opnieuw positief beoordeeld door de patiënten. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen interventiegroep en controlegroep in groepsgemiddelden of RCI's van cognitieve prestaties en patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten. Het percentage patiënten met cognitieve stoornissen was vergelijkbaar tussen de groepen op T3 en T6 ($\pm 70\%$), echter een jaar na operatie zagen we dat 35% van de patiënten in de interventiegroep afwijkende scores vertoonde versus 68% in de controlegroep, wat een significant verschil was. Voor vervolgstudies naar (eHealth) cognitieve revalidatieprogramma's, zou een latere timing van de interventie in overweging kunnen worden genomen (bijvoorbeeld in een fase waarbij de ziekte stabiel is), gebaseerd op onze bevindingen m.b.t. het includeren van patiënten.



Figuur 1. Homepage van *ReMind*

Conclusies en aanbevelingen

In deze dissertatie werd het belang van routinematig neuropsychologisch screenen benadrukt, enerzijds om patiënten voor operatie beter te kunnen informeren over mogelijke cognitieve uitkomsten na operatie, en daarbij om passende zorg tijdig in te kunnen zetten. Bij herhaaldelijke neuropsychologische testafnames is het van belang om oefeneffecten en matige test-herstest betrouwbaarheid van instrumenten in acht te nemen, om de individuele testcores van patiënten accuraat te kunnen interpreteren. Naast cognitieve symptomen, is het belangrijk om symptomen van vermoeidheid te monitoren tijdens het ziekteproces, aangezien dit een veelvoorkomend en persisterend symptoom blijkt te zijn bij hersentumorpatiënten. Cognitieve stoornissen en vermoeidheid kunnen verergeren over de tijd of pas later in het ziekteproces ontstaan. Om die reden is het noodzakelijk om patiënten lang genoeg op te volgen na een neurochirurgische ingreep.

Resultaten van de neuropsychologische testen en vragenlijsten kunnen meegenomen worden in multidisciplinair overleg, om vroeg-signalering en weloverwogen tijdige verwijzing naar bijvoorbeeld revalidatie of psychologische behandeling te bespoedigen. Bij interventiestudies wordt er gebruik gemaakt van strikte protocollen, om eventuele positieve effecten te kunnen meten. In de klinische praktijk daarentegen, kunnen interventies veel meer afgestemd worden op de behoeften en situaties van patiënten en hun naasten. De timing van de interventie kan onder andere aangepast worden aan hun behoeften en doelen van de behandeling kunnen in samenspraak bepaald worden. Psychoeducatie over cognitief functioneren (zoals opgenomen in de *ReMind*-app) kan helpend zijn voor patiënten met een hersentumor. Er is echter nog veel meer onderzoek nodig op het gebied van cognitieve revalidatie in deze patiëntpopulatie, met grotere steekproeven, om duidelijke conclusies te kunnen trekken over de mogelijke effecten van cognitieve revalidatie.