



**Donders Institute**  
for Brain, Cognition and Behaviour



# Vermoeidheid na een CVA en slechte revalidatieprognose: een onvermijdelijke relatie ?

**L. Fasotti & A. Zedlitz**

**Radboud University Nijmegen**



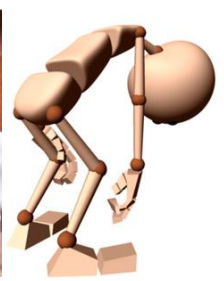
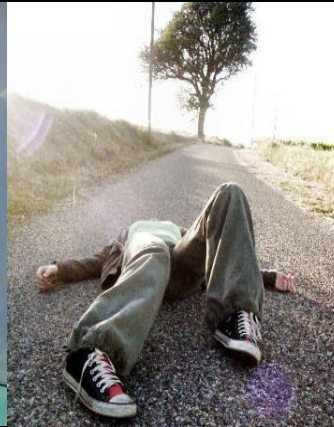
# Outline

---

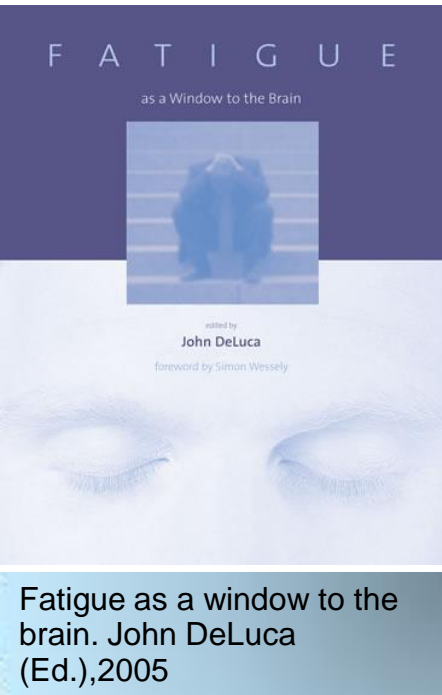
1. Post-stroke fatigue (PSF): een definitie
2. Etiologie, wat weten we.
3. De COGRAT- studie: behandeling, opzet, patiënten en resultaat
4. Discussie



# Vermoeidheid:



# 1. Post-stroke fatigue



- ❑ Vermoeidheid is een vaag/vluchtig begrip: PSF > 20 definities:
  - “ Snelle vermoeidheid die zich ontwikkelt tijdens de uitvoering van mentale of fysieke activiteiten, of beide, met als gevolg een tekort aan energie, uitputting en een aversie voor inspanning. Deze vermoeidheid heeft vaak langere hersteltijden nodig”
  - Subjectief
  - Perifere vs Centrale vermoeidheid
- ❑ Hoge prevalentie 38-77% (Lerdal et al, 2009)
  - Afhankelijk van bestudeerde steekproef, definitie van vermoeidheid en gebruikte meetinstrumenten (en cut-off scores)
  - Chronisch (> 6 jaar)
- ❑ Negatieve invloed op HRQOL, iADL, revalidatie outcome, en zelfs mortaliteit



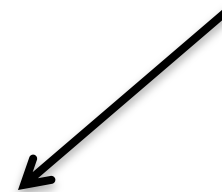
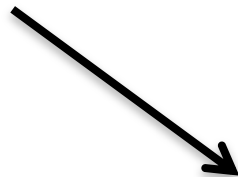
# 3. Post-stroke fatigue: etiologie?



Primair: de hersenen



Secundair/bidirectioneel



### 3. PSF- primaire oorzaken:



Mental effort & arousal

Hersen-  
gebieden

Hormonen

Neurale  
netwerken

Ontstekingen



### 3. PSF- primaire oorzaken:



PSF  $\uparrow$  na CVA vs TIA (Winward et al, 2009)(Harbison et al, 2009)  
Meerdere CVA's; PSF  $\uparrow$  (Glader et al, 2002)



Hersengebieden

Neurale  
netwerken

- Capsula interna (van Zandvoort et al, 1998)
- Basilar artery infarction (Naes et al, 2005) (Tang et al, 2009)
- Hersenstam/ formatio reticularis / infratentorieel (Stulemeijer et al 2005; Herman & Valenstein, 2003; Snaphaan et al, 2011)
- Striataal-thalamisch-frontale corticale systemen (Chaudhuri & Behan, 2000)

Hormonen

(Romani, 2008; Levine & Greenwald, 2009; Bushnik et al. 2007)

Ontstekingen

(Tyrell & Smithard, 2006; Ormstad et al, 2011)



### 3. PSF- primaire oorzaken:



#### Theorie:

Mental effort: (limited amount of resources: Kahneman, 1973)

Coping hypothese (van Zomeren 1984) meer inspanning/  
additionele hersengebieden om te compenseren voor  
aandachtsstoornissen/ traagheid.



#### Ondersteuning:

- CVA RT↑; diurnal variation ↑; vermoeidheid → mindere prestaties (Claros-Salinas et al, 2010)
- Hogere bloeddruk CVA↑ (Harbison et al 2009)

-Traumatisch hersenletsel: meer evidentie (RT/bloeddruk/vermoeidheid)

(Riese 1999; Azouvi 2004; Ziino & Ponsford 2006, Scheibel, 2007; Cantor 2008; Belmont 2009)

- Meer activatie en dispersie bij traumapatiënten in fMRI-onderzoek

(Christodoulou, 2001; Kohl et al 2009)

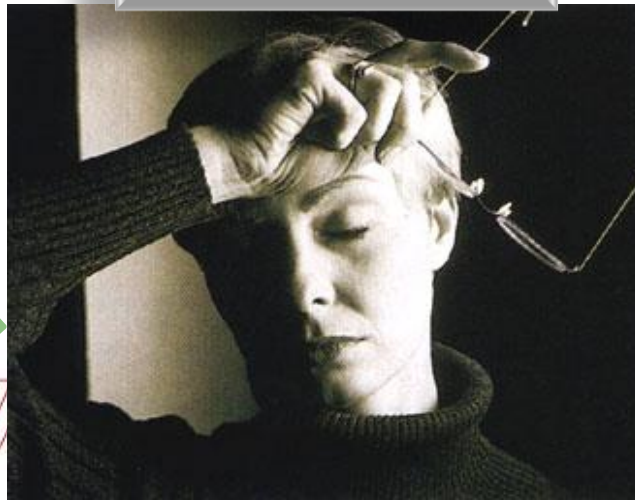
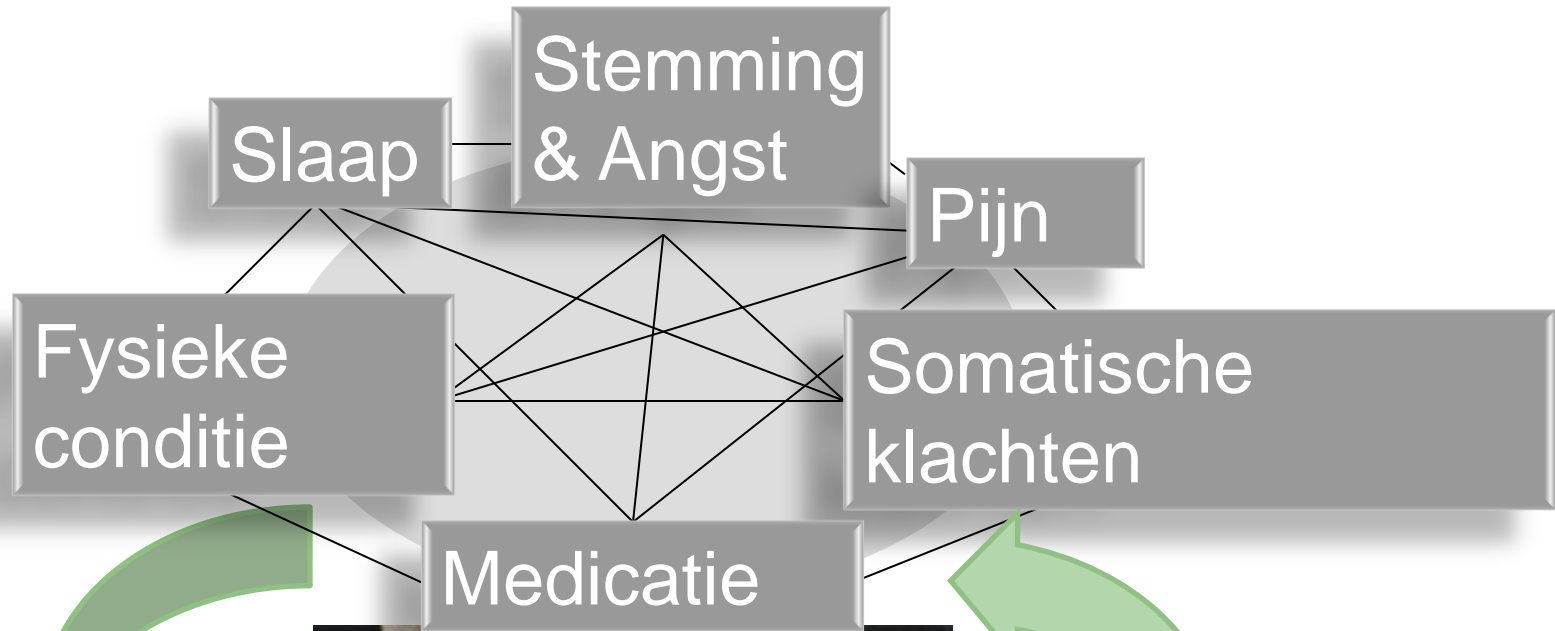
-MS: (DeLuca, 2009, Sepulcre et al, 2009, Bruce et al, 2009)

-Gezonde ouderen: HAROLD-model (Cabeza, 1996;2002) /Traag (Salthouse, 1996)

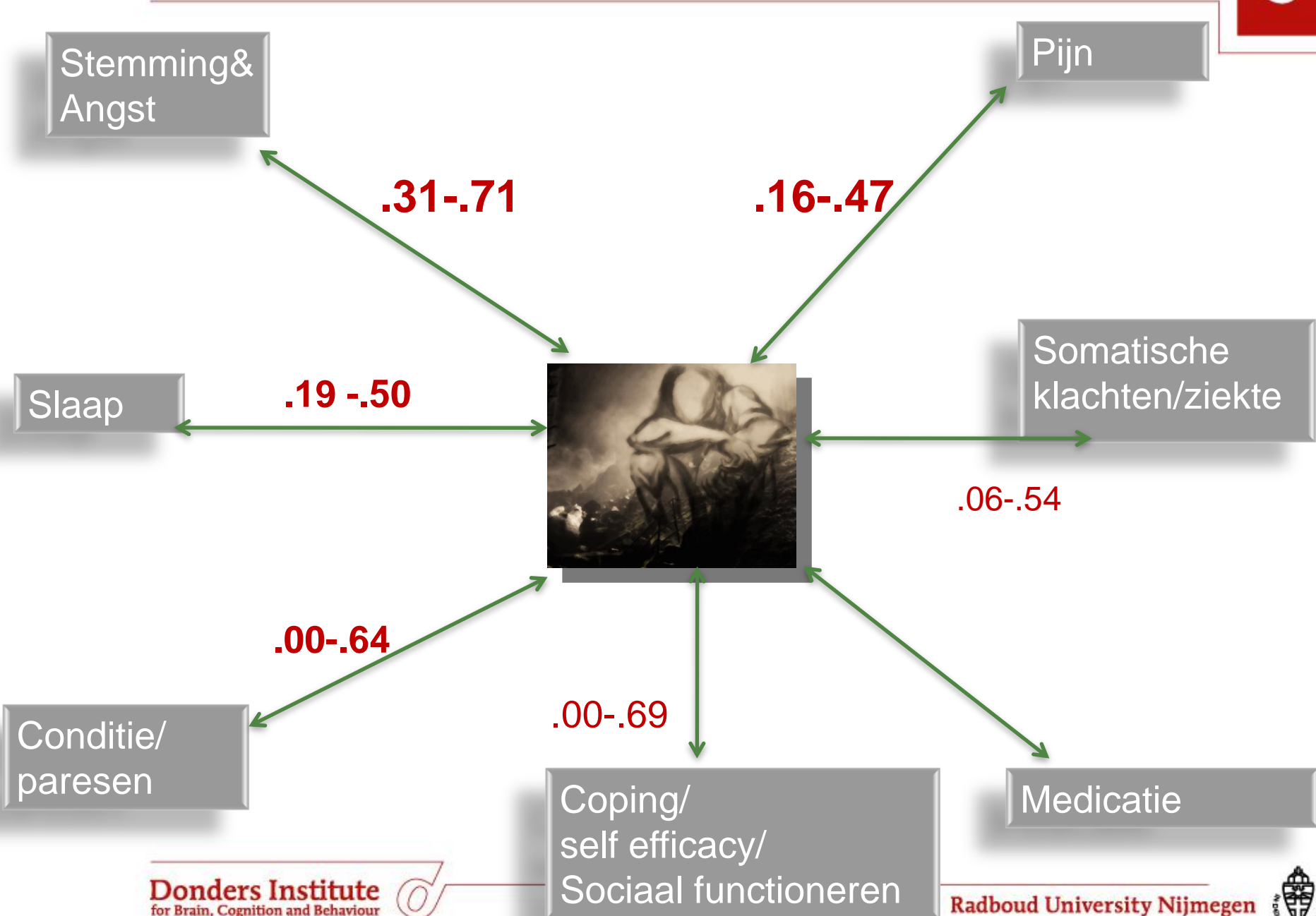
→ reorganisatie/ meer effort, om te compenseren vr. neurocog. tekorten



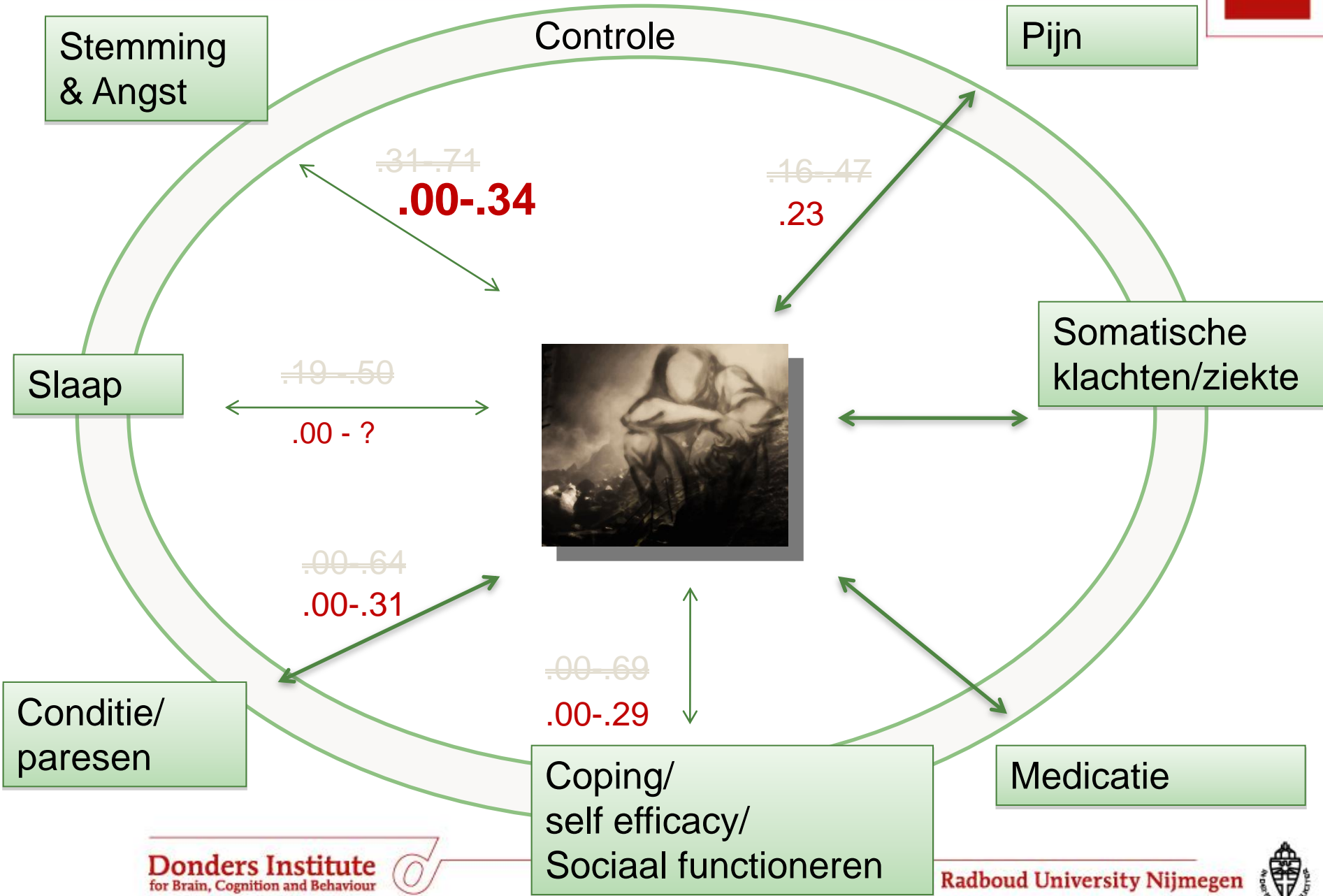
### 3. PSF- secundaire/bidirectionele oorzaken:



### 3. PSF- secundaire/bidirectionele oorzaken:



### 3. PSF- secundaire/bidirectionele oorzaken:



## 4. Behandeling van PSF



# 4. COGRAT-behandeling

Primair: de hersenen



Secundair/bidirectioneel



# 4. COGRAT-behandeling



COGRAT

## Cognitive and Graded Activity Training

Behandeling in kleine groepen (max. 4 patiënten)



<b>Cognitieve Behandeling</b> Neuropsycholoog (met CGT- expertise) 1x week (12)	<b>Graded Activity Training</b> Fysiotherapeut 2x week (12)
Cognitieve strategieën: Activiteitenpatroon wijzigen, betere planning, zoeken naar ontspanning CGT	Verbeteren van fysiek uithoudingsvermogen, kracht & flexibiliteit
→ Voorkomen en hanteren vermoeidheid	→ Generalisatie van bewegingsactivi- teiten naar thuissituatie




# 4. COGRAT-Study

## COGRAT

*Effectiveness of Cognitive and Graded Activity Training on Post Stroke Fatigue.*

*A multi-center study*





Neuropsychologe Aglaia Zedlitz (rechts) en prof.dr. Luciano Fasotti zoeken honderd mensen die ooit getroffen zijn door een herseninfarct. foto Bert Beelen

## Wennen aan ander lijf na herseninfarct

### Onderzoek naar tegengaan van extreme vermoeidheid na cva.

door **John van Oppen**  
**NIJMEGEN** – Hij probeert op te krabben na zijn herseninfarct, maar dat valt tegen: „Het is alsof ik nu in een ander lijf zit: in het lichaam van iemand van 70, terwijl ik toch pas 49 ben.”

Extreme vermoeidheid is de meest geuite klacht bij mensen die een beroerte of cva (cardio vasculair accident) hebben overleefd.

Zelfs wie 'op het oog' fysiek hersteld lijkt, raakt buitengewoon snel doodmoe omdat hij sneller energie verliest dan vóór het cva.

„Logisch, want door dat infarct krijgt de innerlijke 'accu' een klap. Die 'accu' kan nooit meer zo krachtig werken als vroeger, moet vaker

worden opgeladen en raakt sneller weer leeg. Vergelijkbaar met een versleten accu in een auto”, zegt prof. dr. Luciano Fasotti.

Hij heeft furore gemaakt met de behandeling van patiënten die een cva hebben doorstaan, met name op het Ambulant Centrum Hersenletsel Nijmegen (ACHN), onderdeel van de Maartenskliniek. Om te ontdekken welke behandelingsmethode tegen extreme vermoeidheid na een cva het beste werkt, heeft Fasotti een landelijk onderzoek geïnitieerd.

Onder supervisie van de Radboud Universiteit wordt dat uitgevoerd door neuropsychologe Aglaia Zedlitz. Zij is op zoek naar honderd mensen die ooit getroffen zijn door een herseninfarct (een stolsel in de bloedvaten) of een hersenbloeding, maar nog steeds last hebben van abnormale vermoeid-

heidsklachten.

Zedlitz: „Vaak zijn mensen toch weer zo ver hersteld dat ze kunnen werken, of goed omgaan met andere klachten die typisch zijn voor een cva, zoals moeilijk lopen, onduidelijk spreken of vergeetachtigheid. Maar die chronische ver-

### ‘Honderd mensen kunnen meedoen aan dit onderzoek naar de beste behandeling’

moeidheid blijft hen parten spelen. Vaak méér dan nodig is, want er bestaan goede behandelmethoden om het verlies aan energie binnen de perken te houden.”

Om te ontdekken welke methode in welke gevallen het beste werkt, is ze nu begonnen aan haar promotie-onderzoek.

Naast het ACHN is ook Groot Klimmendaal in Arnhem daarbij betrokken, net zoals de Stichting Revalidatie Limburg in Hoensbroek, het UMC in Utrecht, Beatrixoord in het Groningse Haren, Heliomare in Wijk aan Zee en het AZM in Maastricht.

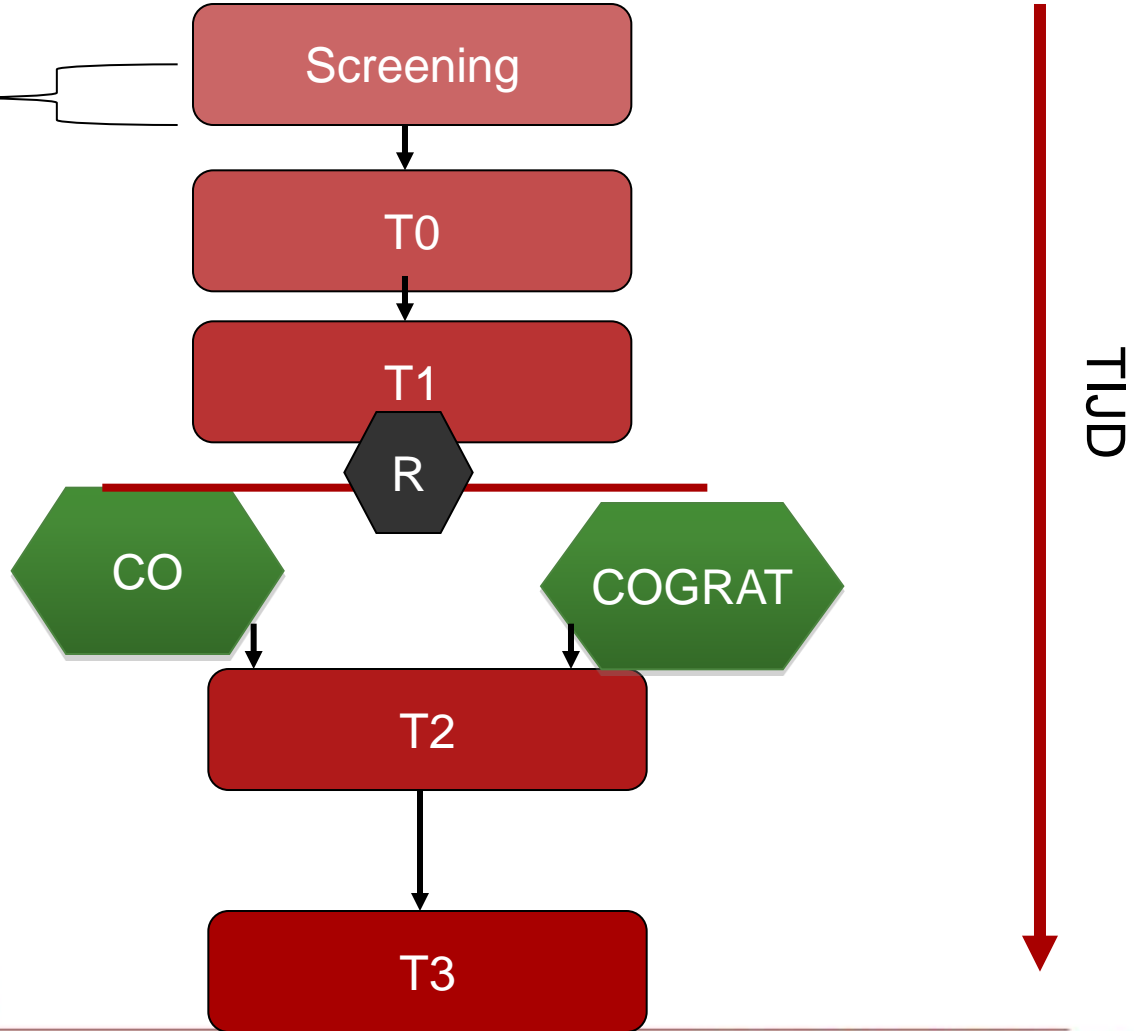
Zedlitz hoopt honderd mensen te vinden tussen de 18 en 70 jaar die ooit een cva hebben gehad, minder last hebben van andere klachten maar vooral kwaliteit van leven inboeten door een schrikbarend verlies aan energie.

Zedlitz: „Zij krijgen een behandeling aangeboden in de dichtsbijzijnde poli en we vergelijken daarna alle resultaten.”

Meer info of aanmelding: secretariaat ACHN, tel. (024)3659157, ma/t/m do 8.30-12.00 en 13.30-16.30 uur, e-mail [achn@maartenskliniek.nl](mailto:achn@maartenskliniek.nl) of [a.zedlitz@nici.ru.nl](mailto:a.zedlitz@nici.ru.nl)

# COGRAT: studie design

CVA > 3 maanden  
 Ernstige vermoeidheid  
 Ambulant  
 Geen co-morbiditeit:  
 -Depressie  
 -Ernstige Cogn. St.  
 -Cardio-pulmonale aandoening



# Meting van vermoeidheid, CIS en SOL-vermoeidheid

## Cis20-R Subschaal Verm.

Vragen (over periode vorige 2 weken):

- |   | Ja | Nee |
|---|----|-----|
| 1. Ik voel me moe                                 | 1  | 7   |
| 2. Lichamelijk voel ik me uitgeput                |    |     |
| 3. Ik voel me fit                                 |    |     |
| 4. Ik voel me slap                                |    |     |
| 5. Ik voel me uitgerust                           |    |     |
| 6. Lichamelijk voel ik me in slechte conditie     |    |     |
| 7. Ik ben gauw moe                                |    |     |
| 8. Lichamelijk voel ik me in uitstekende conditie |    |     |

## SOL

Vraag; Heeft u de afgelopen uren last van moeheid gehad ?

0= geen moeheid

1= lichte mate van vermoeidheid

2= tamelijk last van vermoeidheid

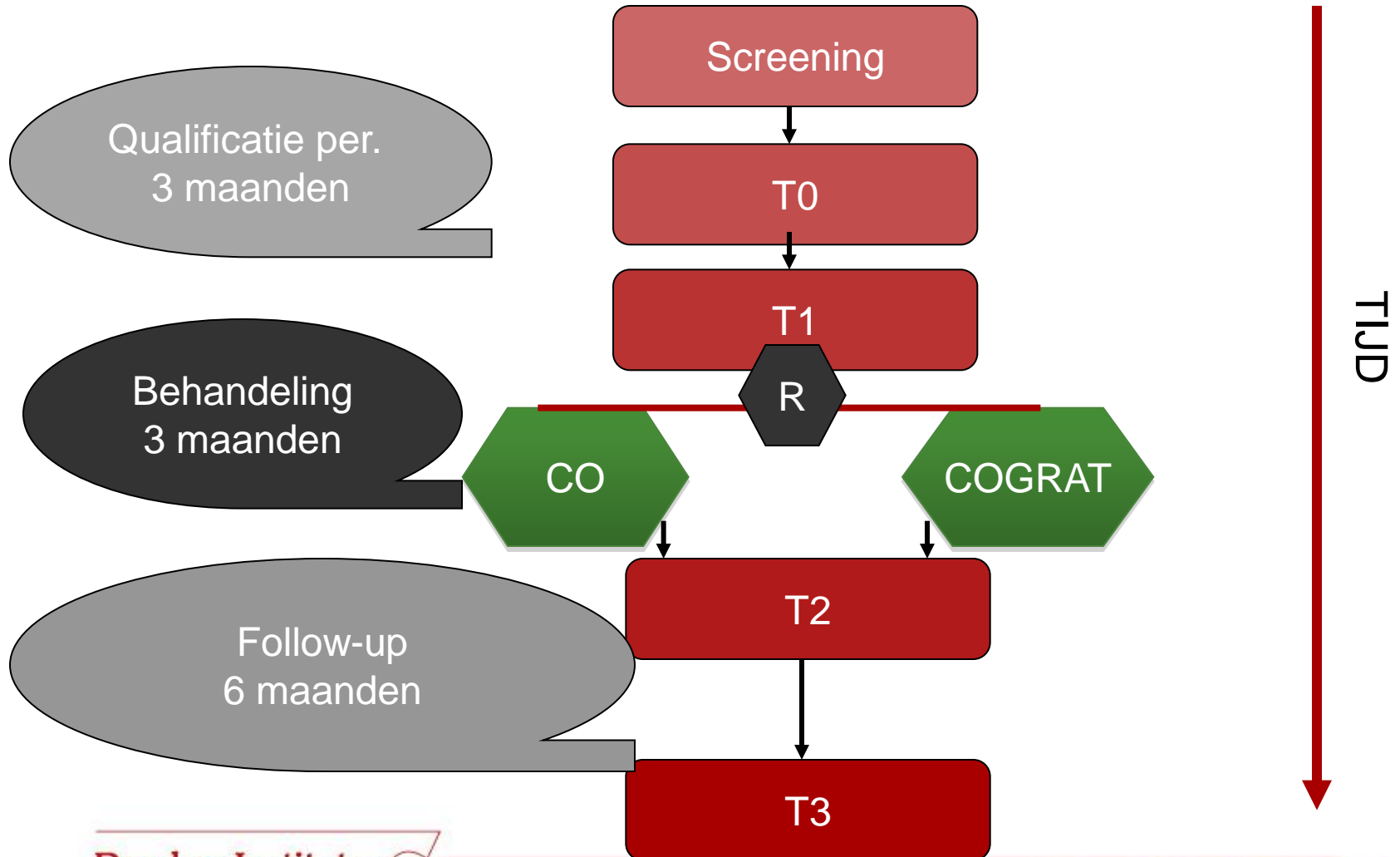
3= ernstige mate van vermoeidheid

4= zeer ernstige mate van vermoeidheid

4x per dag (ontbijt, lunch, avondeten, bedtijd)

7 dagen → weekgemiddelde

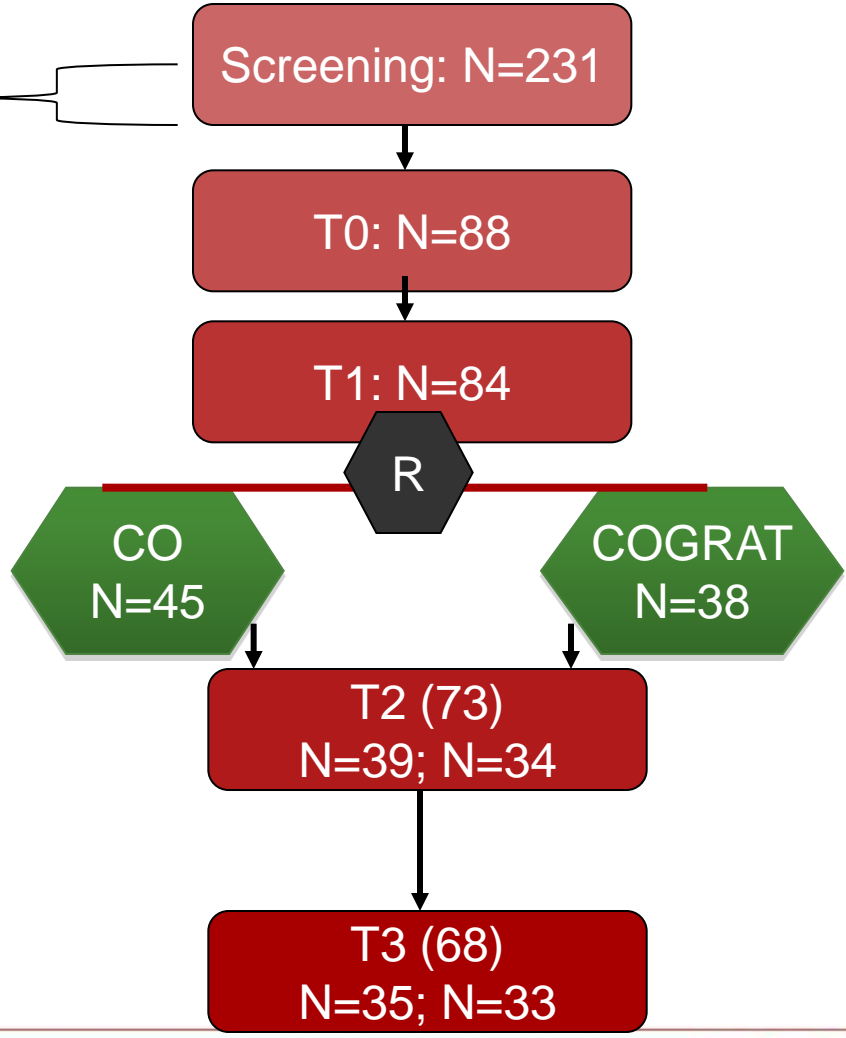
# PSF: studie design



# COGRAT: studie

N berekend voor een CIS-f afname van 8 punten  
Beta= .10; Alpha=.05  
→ 48 per groep

drop out: 10,  
T2: 6



TJUD

## 4. COGRAT: kenmerken steekproef (T1)



T1: N=84

50% mannen, 55 jr ( 9 jr), opleiding mediaan: 5

Motricity index: 90 ( 13) → lichte parese

75% voorheen revalidatie (64% fysiotherapie, 50% ergo)

CVA

post-onset: 4 jr ( 4 jr) 5pt > 10 jr

single stroke: 75%

Type: Ischemisch LH/RH/Bilateraal: 17 / 51 / 3

Bloeding LH / RH / bil : 4 / 1 / 1

SAB: 9

ander (infratentorieel/gemengd) : 7



# 4. COGRAT: kenmerken steekproef



T0: N=88

*In vergelijking met...*

	Gezonde controles	R met PSF
<b>Angst</b>	Hoog	n.s.
<b>Depressie</b>	Hoog	.35 (CIS-f)
<b>Slaapstoornissen</b>	Bovengemiddeld	n.s.
<b>Somatische klachten</b>	Hoog	.53 (CIS-f)
<b>Coping strategieën</b>	Laag (taak) gemiddeld (emotie)	n.s.
<b>Sociale steun</b>	Bovengemiddeld	n.s.

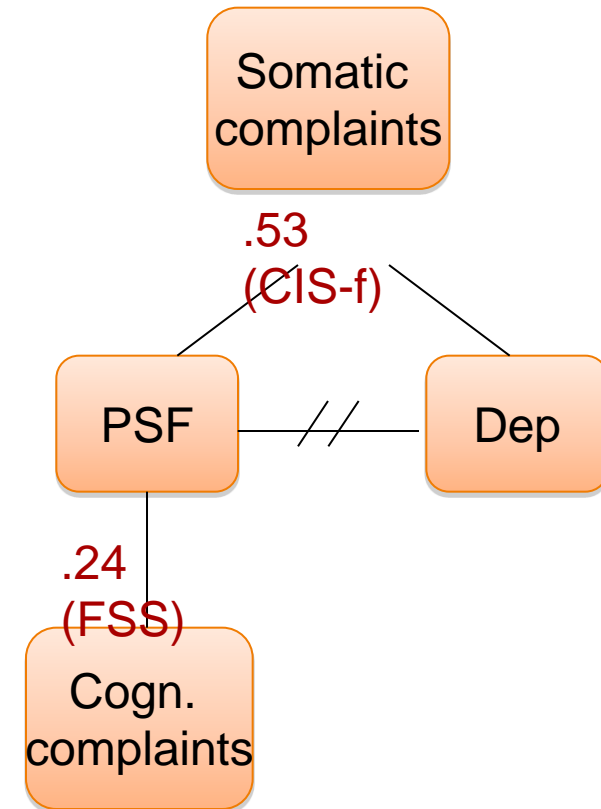


# 4. COGRAT: kenmerken steekproef (N=88)



*In vergelijking met...*

	Patient-populaties
Angst	Gemiddeld
Depression	Gemiddeld - hoog
Sleep disturbances	Gemiddeld
Somatic complaints	Gemiddeld
Coping strategies	Gemiddeld- bovengemiddeld
Social support	Gemiddeld
Self-efficacy	Bovengemiddeld



Patients with severe post-stroke fatigue show a similar psychosocial profile as patients with other chronic disease. Implications for diagnostics and treatment

Zedlitz AMEE, Visser-Meily JMA, Schepers VPM, Fasotti L, Geurts ACH, *submitted*

**Hebben CO/ COGRAT effect?  
Voegt GRAT iets toe?**

**Primaire outcome variabelen:**

-Vermoeidheid: CIS-f & SOL-f

**Secondaire outcome variabelen:**

- Depressie (HADS-D)
- Angst (HADS-A)
- Slaap stoornissen (SOL-slaap)
- Pijn (SOL-pijn)
- Functionele gezondheid (SASIP-30)
- Fysiek uithoudingsvermogen (6MWT)

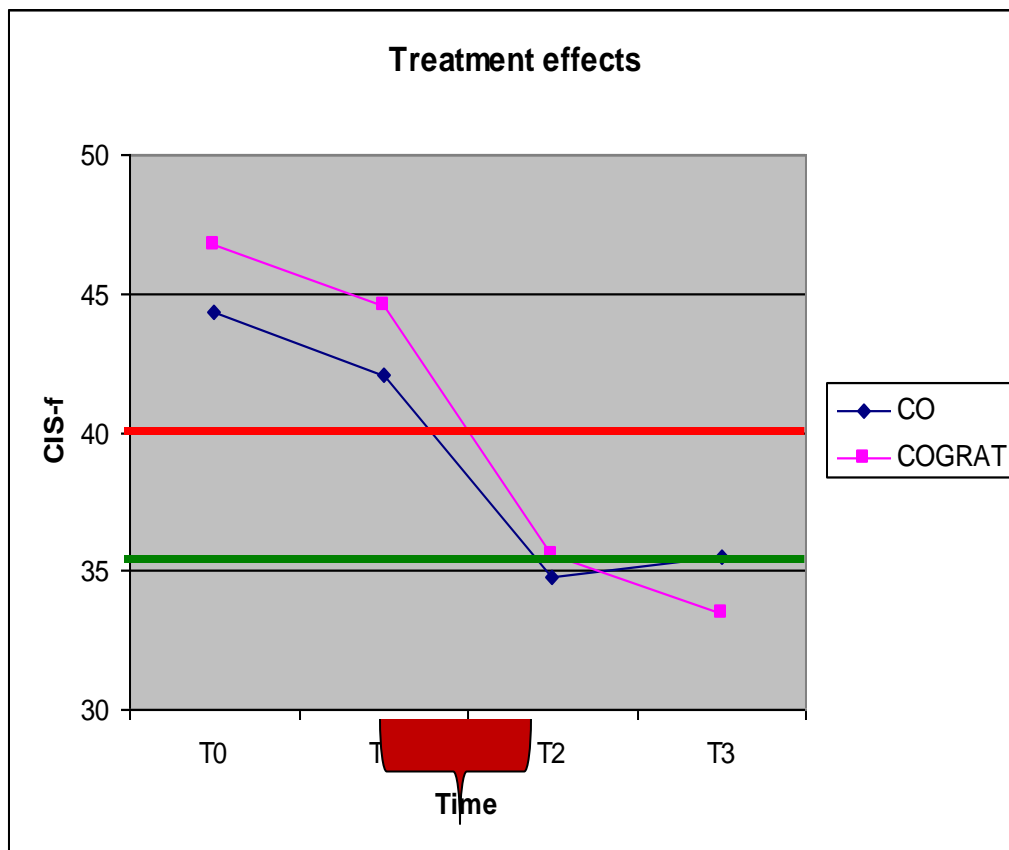
Analyses:

- ITT
- ANCOVA → non parallel regression  
→ MANOVA

Klinische significantie:

- groepsniveau: CIS-f  $\leq 35$
- Individueel niveau CIS-f ↓ 8 ( $\chi^2$  -  
test)

# 4. COGRAT: uitkomstmaten met ITT (N=83)



**Primair:** Vermoeidheid

CIS-f

T1-T3 Tijd:

$F(2)=37.74, p<.001, \eta_p^2 =.48$

Klinisch relevante verbetering:

**CO: No. 11 (24.4%)**

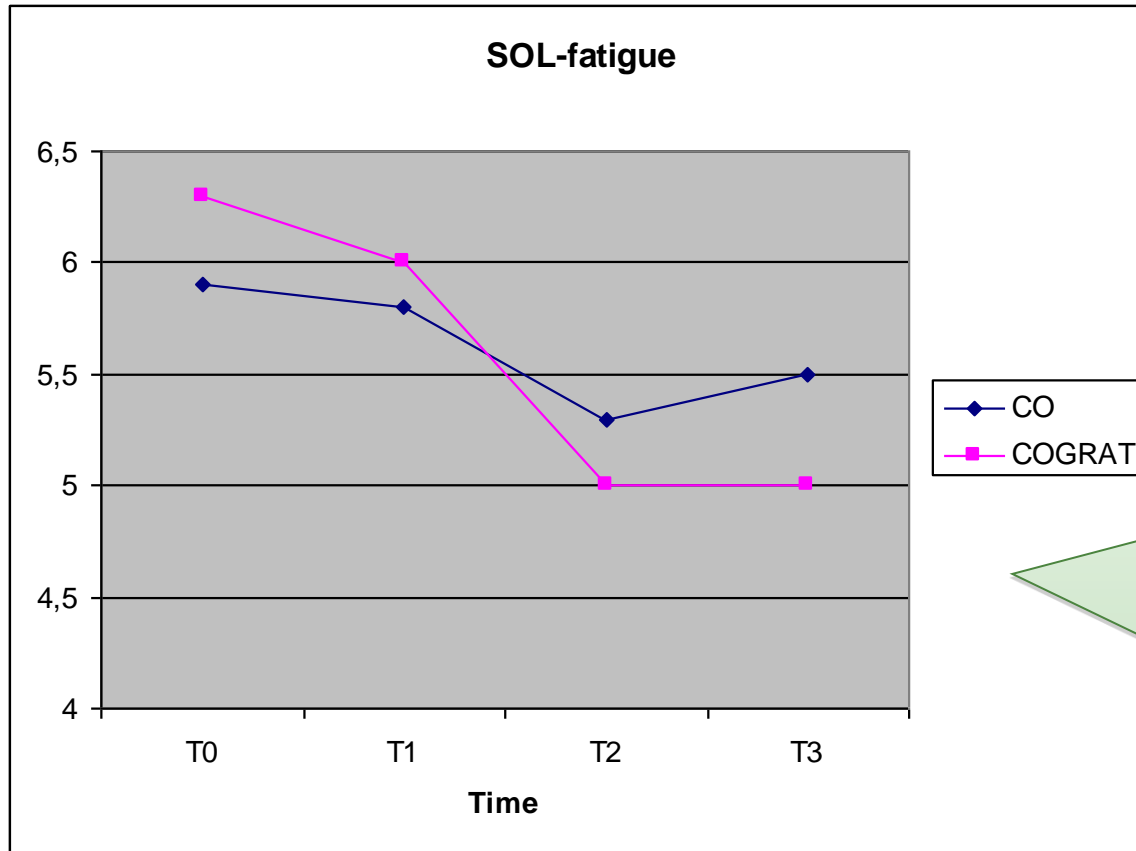
**COGRAT No. 22 (57.9%)**

Likelihood ratio:  $X^2= 9.63, p=.002$ ;  
Contingency coefficient = .322

treatment



## 4. COGRAT: uitkomstmaten met ITT (N=83)



SOL-f  
T1-T3 Tijd:  
 $F(2)=5.24$ ,  
 $p<.007$ ,  $\eta_p^2$   
=.12  
Geen  
interactie/gr.



## 4. COGRAT: uitkomstmaten met ITT (N=83)



### Primaire uitkomstmaten:

-Fatigue: CIS-f & SOL-f

### Secundaire uitkomstmaten:

- Depressie (HADS-D)
- Angst (HADS-A)
- Slaap stoornissen (SOL-sleep)
- Pijn (SOL-pain)
- Functionele gezondheid (SASIP-30)
- Fysiek uithoudingsvermogen (6MWT)

### Secundaire uitkomstmaten:

Depressie: ↓  $\eta_p^2 = .14$ , group

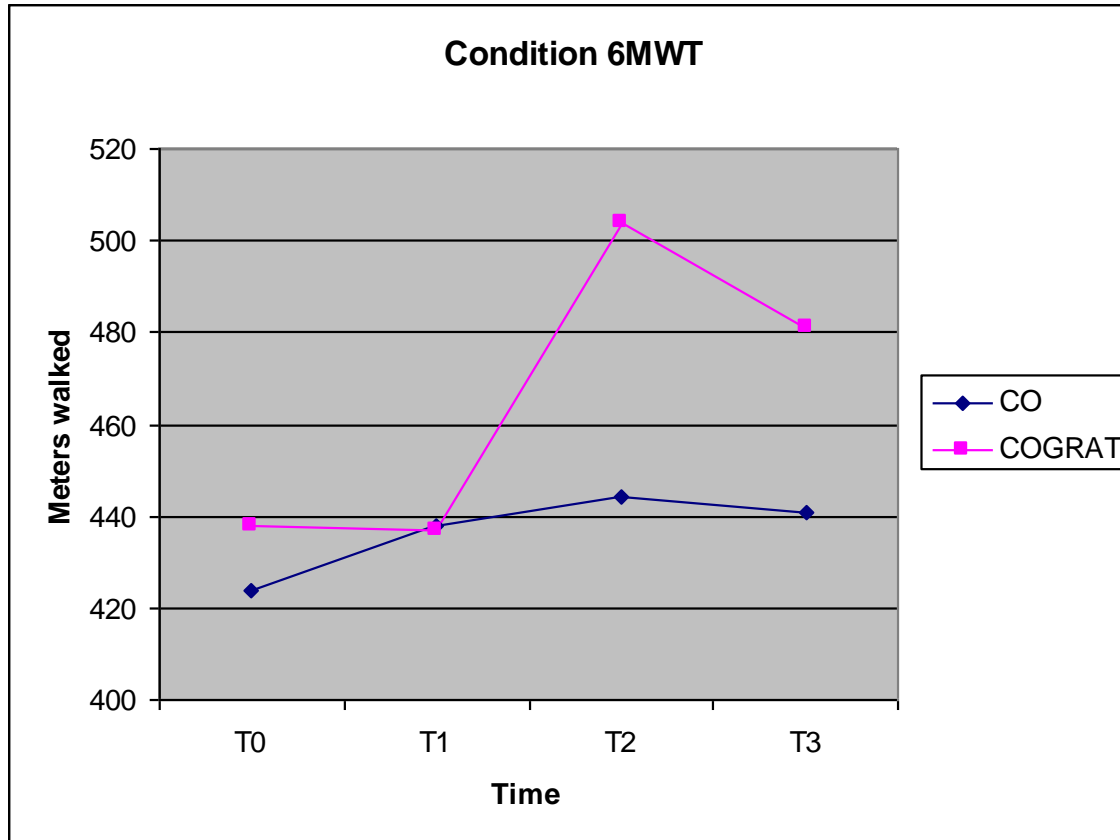
Slaap stoornissen: ↓  $\eta_p^2 = .12$ , group

Functionele gezondheid:  $\eta_p^2 = .12$ , group

6mwt ↑



## 4. COGRAT: uitkomstmaten met ITT (N=83)



6MWT,  
Tijd & groep  
interactie  
 $p < .001$



# 4. COGRAT studie: conclusies




GOOD NEWS,  
BAD NEWS

**COGRAT**

*Effectiveness of Cognitive and Graded Activity Training on Post Stroke Fatigue.*

*A multi-center study*



Vragen?

