

Nederlandse samenvatting en discussie

## **Vermoeidheid, fysieke activiteit en participatie van adolescenten en jongvolwassenen met niet-aangeboren hersenletsel**

### **SAMENVATTING**

Niet-aangeboren hersenletsel (NAH), traumatisch of niet-traumatisch, komt relatief vaak voor bij zowel kinderen als adolescenten en jong volwassenen (AYAs: Adolescents and Young Adults). Vaak leidt NAH tot beperkingen in neuropsychologische functies, activiteiten (inclusief algehele fysieke activiteit) en participatie, vooral in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten. Er is relatief weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar fysieke activiteit en participatie van AYAs met NAH. Daarnaast is vermoeidheid een onzichtbaar, multidimensionaal gevolg van NAH dat nog onderbelicht is in wetenschappelijk onderzoek in deze leeftijdsgroep.

In **Hoofdstuk 1** worden definities, epidemiologie en etiologie van NAH, in het bijzonder bij AYAs, beschreven. Vervolgens wordt een overzicht van de literatuur over vermoeidheid, fysieke activiteit en participatie voor deze doelgroep gepresenteerd. De hieruit voortkomende doelstellingen van het onderzoek in dit proefschrift worden in dit hoofdstuk als volgt beschreven:

1. Beschrijven van vermoeidheid, fysieke inactiviteit en participatierestricties en hun onderlinge relaties in ziekenhuis- en revalidatiecohorten van kinderen en AYAs met NAH.
2. Beschrijven van een arbeidsrevalidatieprogramma en de resultaten hiervan bij AYAs met NAH die (nog) geen betaald werk hebben.

**Hoofdstuk 2** betreft een multicenter studie waarin de ernst van vermoeidheid en aan vermoeidheid gerelateerde factoren bij kinderen en AYAs met NAH werden onderzocht. Dit onderzoek werd verricht in een ziekenhuiscohort van patiënten in de leeftijd van 4-20 jaar die in het ziekenhuis de diagnose NAH kregen (traumatisch of niet-traumatisch) en hun ouders. Alle ouders en patiënten vanaf 8 jaar vulden, gemiddeld 24 maanden na ontstaan van het NAH, meerdere vragenlijsten in, waaronder de Pediatric Quality of Life Inventory™ Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL™ MFS, score 0-100, hoe lager de score hoe meer vermoeid), met subschalen voor algemene-, slaap/rust- en cognitieve vermoeidheid. Daarnaast werden diverse sociodemografische kenmerken en ziektekenmerken geregistreerd.

Achtentachtig patiënten werden geïncludeerd, met een mediane leeftijd van 11 jaar (Inter Quartile Range (IQR) 7), waarvan 69 met traumatisch en 19 met niet-traumatisch hersenletsel. Negenenveertig van de 88 patiënten (56%) vulden de PedsQL™ MFS kinderversie in, en 88 ouders de ouerversie. De gemiddelde PedsQL™ MFS totaalscores waren respectievelijk 78.5 (Standaarddeviatie (SD) 12.9) en 76.5 (SD 16.4) voor respectievelijk kinderen/AYAs of ouders.



Uit een multivariabele lineaire regressieanalyse bleek dat er een statistisch significante associatie was tussen meer vermoeidheid (lagere ouder gerapporteerde PedsQL™ MFS Totaal Score en/of één of meer subschaal scores) en een niet-traumatische oorzaak van het hersenletsel, hogere leeftijd van het kind en het deel uitmaken van een één ouder gezin.

In **Hoofdstuk 3** wordt een onderzoek naar vermoeidheid en de relatie tussen vermoeidheid en de hoeveelheid fysieke activiteit beschreven, dat plaatsvond in een poliklinisch revalidatiecohort van AYAs met traumatisch hersenletsel. Deze dwarsdoorsnedestudie werd verricht onder patiënten met een leeftijd van 12-39 jaar, met een minimale duur van 6 maanden sinds het hersenletsel, die in het revalidatiecentrum onder behandeling waren (geweest). Deelnemers vulden de Activity Questionnaire for Adults and Adolescents (AQuAA; resultaten gedichotomiseerd voor wel of niet voldoen aan de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen (NNGB)) en de Checklist Individual Strength (CIS; subschalen vermoeidheid (8 vragen, score 8 tot 56, hoe hoger de score hoe meer vermoeid; 40 is de grens voor ernstige vermoeidheid), motivatie (4 vragen, score 4 tot 28, hoe hoger de score hoe minder gemotiveerd), concentratie (5 vragen, score 5 tot 35, hoe hoger de score hoe meer concentratie problemen) en fysieke activiteit (3 vragen, score 3 tot 21, hoe hoger de score hoe minder fysiek actief), Totaal Score (door optelling van de subschalen, score 20 tot 140, hoe hoger de score hoe meer vermoeidheid (gerelateerde) problemen).

Vijftig patiënten werden geïncludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 25.0 jaar (SD 7.2): 18 van hen (36%) hadden licht hersenletsel, 13 (26%) matig ernstig hersenletsel en 19 (38%) ernstig hersenletsel. De mediane tijd besteed aan matig tot zwaar intensieve fysieke activiteit was 518 minuten/week (IQR 236-1725) en de mediane tijd besteed aan zittende activiteiten 2728 minuten/week (IQR 1637-3994). Tweeëndertig (64%) van de deelnemers voldeden aan de NNGB. Op basis van de subschaal vermoeidheid van de CIS werden 19 (38%) van de deelnemers geclassificeerd als ernstig vermoeid. In de univariate analyses waar de groep die voldeed aan de NNGB werd vergeleken met de groep die niet voldeed aan de NNGB waren de CIS Total Score en subschalen motivatie en fysieke activiteit significant hoger dan in de groep patiënten die niet voldeed aan de NNGB. In een multivariabele logistische regressieanalyse, waarbij leeftijd, geslacht en Body Mass Index (BMI) werden meegenomen als mogelijke confounding variabelen, waren hogere scores op de subschalen motivatie (minder gemotiveerd) en fysieke activiteit (minder fysiek actief) geassocieerd met het niet voldoen aan de NNGB.

In hoeverre fysieke inactiviteit, beperkingen in participatie of vermoeidheid na traumatisch hersenletsel het gevolg zijn van het trauma op zich, of specifiek van het hersenletsel, is moeilijk vast te stellen. Daarom wordt in **Hoofdstuk 4** een studie beschreven waarin fysieke activiteit, vermoeidheid, en kwaliteit van slaap bij AYAs met licht traumatisch hersenletsel (LTHL) werden vergeleken met een controlegroep van patiënten met een traumatisch orthopedisch letsel (gebroken sleutelbeen, arm of been). In dit onderzoek werden patiënten



tussen de 12 en 25 jaar oud, met ofwel een licht-traumatisch hersenletsel of een orthopedisch letsel minimaal 6 maanden na bezoek aan de Spoedeisende Hulp van twee perifere ziekenhuizen gevraagd een set digitale vragenlijsten in te vullen. Naast vragen over sociodemografische gegevens werden de AQuAA (resultaten gedichotomiseerd voor wel of niet voldoen aan de NNGB), CIS (subschalen vermoeidheid, motivatie, concentratie en fysieke activiteit, totaal score 20-140, hoe hoger de score hoe meer vermoeid) en de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, score 0-21, hoe hoger de score hoe slechter de slaapkwaliteit) afgenomen.

Negenenveertig patiënten met LTHL (gemiddelde leeftijd 18.4 jaar, SD 3.6) en 54 patiënten met orthopedisch letsel (gemiddelde leeftijd 15.8 jaar, SD 3.2) werden geïnccludeerd. De gemiddelde tijd sinds het letsel was 1.6 jaar (SD 0.5) in de LTHL-groep en 1.8 jaar (SD 0.3) in de orthopedische groep. Logistische regressieanalyse, waarin gecorrigeerd werd voor mogelijk confounding variabelen (geslacht, BMI, leeftijd en tijd sinds letsel), toonde aan dat patiënten met LTHL statistisch significant minder vaak aan de NNGB voldeden dan patiënten met orthopedisch letsel (49% vs. 70%, odds ratio (OR) 2.87, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 1.07, 7.72). Patiënten met LTHL rapporteerden ook meer concentratie-gerelateerde vermoeidheid dan de orthopedische controles (respectievelijk, gemiddeld 19.1 (SD 8.0) en, 13.9 (SD 7.8)). Multivariabele lineaire regressieanalyse, met correctie voor geslacht, BMI, leeftijd en tijd sinds letsel, liet zien dat het hebben van LTHL versus orthopedisch letsel geassocieerd was met een concentratie gerelateerde vermoeidheid ( $\beta$  3.98, 95%CI 0.39, 7.56), terwijl de aard van het traumatisch letsel niet met slaapkwaliteit samenhangt.

In Hoofdstuk 5 worden de relaties tussen fysiek activiteitsniveau enerzijds en vermoeidheid en slaapkwaliteit anderzijds onderzocht in hetzelfde ziekenhuiscohort dat beschreven is in Hoofdstuk 4. Deze patiëntenpopulatie bestond uit 49 AYAs met licht-traumatisch hersenletsel, die gemiddeld 1.6 jaar (SD 0.5) na het letsel de vragenlijsten AQuAA, CIS en PSQI invulden.

Vierentwintig en 25 van de 49 deelnemers (49% en 51%) voldeden respectievelijk wel en niet aan de NNGB. Multivariabele logistische regressie waarbij gecorrigeerd werd voor geslacht, BMI en leeftijd toonde dat een hogere vermoeidheidscore (CIS Totaal Score) geassocieerd was met niet voldoen aan de NNGB (OR 1.04, 95%CI 1.01, 1.07). Een verminderde slaapkwaliteit (PSQI Totaal Score) bleek dat niet te zijn (OR 0.99, 95%CI 0.80, 1.21).

**Hoofdstuk 6** beschrijft vermoeidheid, participatie en kwaliteit van leven van AYAs (14-25 jaar) met NAH, zoals ervaren door henzelf en/of hun ouders, gebruikmakend van gegevens die verzameld werden in het kader van een prospectieve multicenter studie. Ook worden de relaties tussen vermoeidheid en participatie, en vermoeidheid en kwaliteit van leven beschreven. In het dwarsdoorsnede onderzoek werden de volgende vragenlijsten afgenomen: de PedsQL™ MFS, Child and Adolescent Scale of Participation (CASP: score 0-100, hoe hoger de score hoe beter de participatie), en de PedsQL™ Generic Core Scales (score 0-100, hoe hoger de score hoe beter de kwaliteit van leven).

Voor deze studie naar vermoeidheid, participatie en kwaliteit van leven werden gegevens van 64 patiënten uit één revalidatiecentrum geanalyseerd. Zevenenveertig van hen hadden traumatisch en 17 niet-traumatisch hersenletsel, de mediane leeftijd was 17.6 jaar (IQR 16.2, 20.0) en de mediane tijd sinds letsel 0.8 jaar (IQR 0.2, 2.3). Patiënten rapporteerde hoge niveaus van vermoeidheid (mediane PedsQL™ MFS Totaal score 44.4 (IQR 34.7, 59.7)), evenals beperkingen in participatie (mediane CASP Totaal score 82.5 (IQR 68.8, 92.3)) en verminderde kwaliteit van leven (mediane PedsQL™ Generic Core Scales Totaal score 63.0 (IQR 47.8, 78.3)). Multivariabele lineaire regressieanalyse, waarbij gecorrigeerd werd voor geslacht, leeftijd (<18 of >18) en type letsel (traumatisch of niet-traumatisch letsel), toonde een associatie aan tussen een hogere vermoeidheidsscore en meer participatie restricties ( $\beta$  0.64, 95%CI 0.44, 0.85) en tussen een hogere vermoeidheidsscore en verminderde kwaliteit van leven ( $\beta$  0.87, 95%CI 0.72, 1.02).

**Hoofdstuk 7** beschrijft de uitkomsten van een arbeidsrevalidatie programma dat tussen 2012 en 2017 aangeboden werd aan jongvolwassenen met NAH die gerevalideerd hadden en geen betaald werk hadden. Juist het ontbreken van een relatie met de arbeidsmarkt kan na NAH het verkrijgen of herkrijgen van betaald werk bemoeilijken. Het arbeidsrevalidatie-programma omvatte een uitgebreide assessment, het zo nodig inzetten van revalidatie-interventies, het oefenen van specifieke vaardigheden gericht op het ver- of herkrijgen van betaald werk, gesprekken met een jobcoach en ondersteuning door een vrijwilliger (manager uit het bedrijfsleven of overheid die als “buddy” functioneerde). Zowel het voltooiën van het programma als het verkrijgen van werk werden geregistreerd tijdens de deelname aan het programma. Daarnaast ontvingen deelnemers in 2017 een follow-up vragenlijst. Relevante patiëntkenmerken werden uit de medische dossiers gehaald.

Negenenveertig patiënten startten met het programma waarvan 41 de follow-up vragenlijsten hebben ingevuld. Hun mediane leeftijd was 31 jaar (IQR 25-37), 19 (46%) waren man. De mediane duur van het programma was 8 maanden (IQR 5-12 maanden). Eénendertig patiënten (76%) maakten gebruik van een jobcoach en 23 (56%) van een buddy. Op het moment van follow-up hadden vier patiënten het programma nog niet afgerond en negen patiënten hadden het programma vroegtijdig verlaten, waarbij onvoldoende financiële middelen de voornaamste oorzaak vormde (n=6). Ten tijde van de follow-up hadden negen van de 41 patiënten (22%) betaald werk, waarbij zeven van die negen gebruik hadden gemaakt van een buddy. Zes van hen ervoeren gezondheidsproblemen bij de uitvoering van hun werk.



## ALGEMENE DISCUSSIE

### Vermoeidheid bij kinderen en AYAs met NAH

Bij kinderen en AYAs met NAH (traumatisch of niet-traumatisch) komt vermoeidheid veel voor, en wordt dit gerapporteerd door zowel patiënten zelf als hun ouders. Onderzoek beschreven in dit proefschrift liet zien dat bij AYAs met licht-traumatisch hersenletsel met name concentratie-gerelateerde vermoeidheid vaker voorkwam dan bij vergelijkbare patiënten met orthopedisch letsel (Hoofdstuk 4). Verder bleek dat gemiddelde zelf-gerapporteerde vermoeidheidsscores hoger waren in de cohorten van patiënten die gerekruteerd waren in revalidatiecentra (Hoofdstukken 3 en 6) dan in de ziekenhuiscohorten (Hoofdstukken 2, 4 en 5).

Vermoeidheid kan worden ervaren als een fysiek of mentaal probleem, of een combinatie daarvan. Daarom is in dit proefschrift gekozen voor het gebruik van multidimensionale uitkomstmaten voor vermoeidheid, namelijk de PedsQL™ MFS (Hoofdstukken 2 en 6) en de CIS (Hoofdstukken 3, 4, en 5).

Ten aanzien van de determinanten van vermoeidheid *binnen* de groep patiënten met NAH werd naast de setting (ziekenhuis of revalidatiecentrum) in dit proefschrift een associatie gevonden tussen hogere leeftijd en meer ervaren vermoeidheid in één studie (Hoofdstuk 2). De mate van ervaren vermoeidheid bleek niet samen te hangen met de ernst van het letsel (Hoofdstukken 2 en 3) noch geslacht (Hoofdstuk 2).

Bovengenoemde resultaten over het voorkomen en de determinanten van vermoeidheid zijn grotendeels vergelijkbaar met de literatuur,<sup>1-4</sup> waarin op de lange termijn een verhoogd risico op vermoeidheid wordt gerapporteerd bij kinderen en AYAs met NAH,<sup>5-7</sup> met name bij meisjes<sup>3</sup>. In tegenstelling tot onze uitkomsten werden in andere studies relaties tussen vermoeidheid en ernst van het hersenletsel<sup>8</sup> gevonden, maar niet met leeftijd<sup>3</sup>. Deze verschillen zijn mogelijk te verklaren door verschillen in inclusiecriteria tussen de studies, bijvoorbeeld ten aanzien van de ernst van het hersenletsel, de setting (ziekenhuis versus revalidatiecentrum), de leeftijd of de tijd sinds het ontstaan van het letsel. De in dit proefschrift gevonden relatie tussen ernstiger vermoeidheid en mindere kwaliteit van leven (Hoofdstukken 2 en 6) is vergelijkbaar met de resultaten van een studie onder volwassen patiënten met traumatisch hersenletsel.<sup>9</sup>

De toegevoegde waarde van de resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift betreft met name de bevindingen die specifiek zijn voor de leeftijdsgroep AYAs en het betrekken van patiënten uit verschillende settings (ziekenhuis, revalidatie), gebruikmakend van zoveel mogelijk dezelfde meetinstrumenten. Hierdoor kunnen resultaten van verschillende leeftijdsgroepen in verschillende settings en met verschillende ernst van letsel tot op zekere hoogte met elkaar worden vergeleken. Idealiter zouden voor een dergelijke vergelijking



prospectief en op identieke wijze in alle leeftijdsgroepen en in alle settings bij kinderen en AYAs met NAH gegevens moeten worden geregistreerd.

### **Vermoeidheid in relatie tot fysieke activiteit en participatie bij AYAs met NAH**

De resultaten van de studies in dit proefschrift suggereren dat de hoeveelheid fysieke activiteit van AYAs met NAH, gemeten met de AQuAA, relatief laag is en dat een aanzienlijk deel van hen niet voldoet aan de NNGB (Hoofdstukken 3, 4 en 5). Het aandeel inactieve patiënten is echter wel vergelijkbaar met gezonde leeftijdsgenoten in de algemene Nederlandse bevolking. Wel lieten de onderzoeken in dit proefschrift zien dat de hoeveelheid fysieke activiteit lager was in het revalidatiecohort (Hoofdstuk 3) dan in het ziekenhuiscohort (Hoofdstuk 4 en 5).

Vergelijkingen met de literatuur zijn moeilijk te maken omdat in onderzoek naar fysieke activiteit veel verschillende uitkomstmaten gebruikt worden om fysieke (in)activiteit te meten, en omdat studies uiteenlopen ten aanzien van hun focus op functies, activiteiten en/of participatie. Zo legde een aantal studies bijvoorbeeld de nadruk op sporthervatting,<sup>10</sup> terwijl ander onderzoek vooral gericht was op participatie in activiteiten<sup>11</sup> en nog een andere studie op oefeninterventies<sup>12</sup>. Weinig studies hebben echter de daadwerkelijke tijd die besteed wordt aan het uitvoeren van fysieke activiteiten gemeten. In ons onderzoek werd daartoe gebruik gemaakt van een vragenlijst. Idealiter worden vragenlijsten gecombineerd met een objectief meetinstrument, zoals accelerometrie, om een compleet beeld te krijgen van het activiteitsniveau.

De studies in dit proefschrift laten zien dat de verschillende dimensies van vermoeidheid gerelateerd zijn aan de hoeveelheid fysieke activiteit van AYAs met NAH. Hogere scores op de subschalen motivatie en fysieke activiteit van de CIS bleken geassocieerd te zijn met het niet voldoen aan de NNGB in een revalidatiecohort (Hoofdstuk 3) terwijl hogere scores op de subschaal algemene vermoeidheid van de CIS waren geassocieerd met het niet voldoen aan de NNGB in een ziekenhuiscohort (Hoofdstuk 5). De subschaal concentratie van de CIS was niet geassocieerd met al dan niet voldoen aan de NNGB in beide cohorten. Ten aanzien van de relatie tussen slaap en fysieke activiteit waren de resultaten van de studie beschreven in hoofdstuk 5 vergelijkbaar met een studie onder gezonde kinderen<sup>13</sup> waarin geen relatie tussen slaap en fysieke activiteit werd aangetoond, terwijl een kinderoncologische studie wel een associatie vond tussen betere slaap en meer fysieke activiteit.<sup>14</sup>

In de algemene bevolking wordt veel aandacht besteed aan het belang van een actieve leefstijl. Dit proefschrift laat zien dat het belangrijk is te beseffen dat een aanzienlijk deel van de patiënten die revalideren of gerevalideerd hebben na NAH onvoldoende fysiek actief is, waarbij de mate van vermoeidheid en de hoeveelheid fysieke activiteit enigszins samenhangen. Met deze bevinding dient rekening gehouden te worden bij het volgen en behandelen van deze doelgroep.





### **Participatie van kinderen en AYAs met NAH**

Dit proefschrift beschrijft dat kinderen en AYAs met NAH thuis, op school en in hun leefomgeving zelf-gerapporteerde participatiebeperkingen ervaren. In een poliklinisch revalidatiecohort bleek méér patiënt-gerapporteerde vermoeidheid geassocieerd te zijn met méér ervaren participatierestricties (Hoofdstuk 6). In een ziekenhuis cohort bleek méér ouder-gerapporteerde vermoeidheid geassocieerd te zijn met méér ervaren participatierestricties (Hoofdstuk 2). Tevens bleek dat meer en ernstiger participatierestricties werden ervaren door de patiënten in een poliklinisch revalidatiecohort (Hoofdstuk 6) dan in een ziekenhuiscohort (Hoofdstuk 2).

In het algemeen blijkt uit de literatuur dat kinderen en AYAs met NAH significant meer beperkingen ervaren in sociale relaties, spelen met leeftijdsgenoten op school, en participeren in gemeenschapsactiviteiten dan gezonde leeftijdsgenoten.<sup>11, 15</sup> Deze beperkingen zijn chronisch<sup>16</sup> en verminderen niet met de tijd<sup>17</sup>. De relaties tussen participatie en vermoeidheid als expliciete uitkomsten bij AYAs zijn tot op heden niet bestudeerd, in tegenstelling tot motorische en sensorische problemen.<sup>18, 19</sup>

### **Arbeidsparticipatie van AYAs met NAH**

In dit proefschrift is het arbeidsrevalidatieprogramma Brains4U bij AYAs met NAH die geen betaald werk hadden onderzocht. Het geobserveerde percentage van 22% van de deelnemers met betaald werk na het programma lijkt relatief laag vergeleken met de gerapporteerde werkherlevingspercentages van 41-80% na arbeidsrevalidatie van volwassenen met NAH.<sup>20-24</sup> Echter, onze resultaten moeten worden gezien in het licht van het gegeven dat het niet hebben van werk ten tijde van het letsel een risicofactor is voor het niet verkrijgen van werk na letsel.<sup>25</sup> Daarnaast betekent het verkrijgen van werk dat er mogelijk vele jaren geen of minder een beroep op een uitkering gedaan hoeft te worden. De toegevoegde waarde van de inzet van een manager als “buddy” (manager die gebruik maakt van zijn/haar zakelijke connecties), een onderscheidend kenmerk van dit arbeidsrevalidatie programma, moet nader worden onderzocht.

### **Methodologische aspecten**

#### ***Het over de tijd meten van gezondheid en kwaliteit van leven in kinderen en AYAs***

Omdat de gevolgen van NAH jarenlang kunnen persisteren is het belangrijk om meetinstrumenten te gebruiken die gedurende het leven gebruikt kunnen worden. Door dit te doen is het mogelijk om uitkomsten tussen patiënten in verschillende leeftijdsfasen en over de tijd te monitoren. De PedsQL™ is een meetinstrument dat op deze manier gebruikt kan worden, met leeftijdsspecifieke versies voor kinderen en adolescenten (2-18 jaar) en jong volwassenen (18-25 jaar). Het aantal en de inhoud van de vragen in de verschillende versies zijn identiek, er zijn echter verschillen in de toepassing van leeftijdsspecifieke terminologie en



taalgebruik.<sup>26</sup> In de studies in Hoofdstuk 2 en 6 hebben we voor patiënten boven de 18 jaar de kinderversie (2-18 jaar) van de PedsQL™ Generic Core Scales gebruikt. Achteraf gezien hadden wij in deze leeftijdsgroep beter de jong volwassen versie van de vragenlijst kunnen gebruiken, die reeds in Nederlands beschikbaar was toen ons onderzoek van start ging.<sup>27</sup> Mogelijk zijn de resultaten die verkregen zijn in de groep 18 plussers daarom minder valide dan bij het gebruik van de correcte versie. Echter, de impact van het niet gebruiken van de leeftijdsspecifieke versie voor de 18 plussers lijkt om meerdere redenen beperkt. Ten eerste zijn, zoals de ontwikkelaars Varni en Limbers<sup>26</sup> zelf beschrijven, de verschillen tussen de PedsQL™ versies minimaal, met alleen verschillen in het taalgebruik, terwijl het aantal vragen en de inhoud van de vragen identiek zijn. Ten tweede wordt in meerdere studies, waaronder ook recente literatuur, niet expliciet vermeld of er gebruik gemaakt is van leeftijdsspecifieke versies van de PedsQL™ Generic Core Scales, waarbij ook de referenties naar de vertaalde versies van de leeftijdsspecifieke versies ontbreken.<sup>28-30</sup> Ten derde waar in het onderzoek beschreven in hoofdstuk 6 41% van de patiënten 18 jaar of ouder waren, was het effect van het gebruik van de onder-18 versie in hoofdstuk 2 zeer klein omdat slechts 2 van de 88 patiënten 18 jaar of ouder waren waarmee de invloed van het gebruik van de niet leeftijdsadequate versie zeker in die studie te verwaarlozen lijkt. Desalniettemin kan er geconcludeerd worden dat het gebruik van vertaalde en leeftijdsspecifieke versies van de PedsQL™ sterk aan te raden is in toekomstig onderzoek door onze en andere onderzoeksgroepen.

### **Rekrutering**

Uit de beschrijving van de resultaten van de verschillende door ons uitgevoerde onderzoeken bij kinderen en AYAs kan worden opgemaakt hoe lastig het is om patiënten met NAH te rekruteren. Dit kan veroorzaakt worden door de diversiteit van deze groep, de leeftijdsfase, variatie in het beloop van het herstel, de beperkte belastbaarheid, neurocognitieve stoornissen (zoals geheugen en planning) en psychosociale problemen (zoals post-traumatische stress stoornis, gezinsproblemen of stress in het algemeen). Al deze aspecten kunnen de inclusie, maar ook het volhouden van deelname aan onderzoek, belemmerd hebben. Daarnaast bleek het vooral lastig om data te verzamelen van patiënten die enkele maanden na hun bezoek aan de spoedeisende hulp vanuit de ziekenhuizen geïncludeerd werden.

### **Implicaties voor toekomstig onderzoek**

Hoewel het onderzoek beschreven in dit proefschrift nieuwe kennis heeft opgeleverd, blijft er in het algemeen relatief weinig bekend over vermoeidheid, fysieke activiteit en participatie van kinderen en AYAs met NAH. In toekomstig onderzoek zouden vanaf het eerste moment van letsel/ziekenhuisbezoek longitudinale data verzameld moeten worden gevolgd door een langdurige follow-up om ook lange termijn gevolgen in kaart te kunnen brengen. Gegevens over de gezondheidssituatie van vóór het letsel zouden kort na het ontstaan van het letsel moeten worden verzameld, om “recall bias” te verminderen.





Bij het verzamelen van de data zouden meer innovatieve onderzoeksmethoden gebruikt kunnen worden dan de digitale vragenlijsten die wij hebben toegepast. Methoden die beter bij deze doelgroep passen zijn bijvoorbeeld de inzet van social media. Omdat sommige vormen van NAH relatief zeldzaam zijn, zoals hersentumoren, is het belangrijk om samen te werken met andere onderzoekers en medisch specialisten binnen en buiten Nederland, opdat patiëntenpopulaties van een zekere omvang kunnen worden verkregen. Ook is het selecteren van de juiste meetinstrumenten voor vermoeidheid, fysieke activiteit en participatie een forse uitdaging, gezien de grote verscheidenheid aan uitkomstmaten in de voor dit proefschrift bestudeerde literatuur. Daarbij zijn niet voor alle meetinstrumenten leeftijdsspecifieke versies beschikbaar, hetgeen de vergelijkingen tussen leeftijdsgroepen of het volgen van patiënten over de tijd kan bemoeilijken. Meerdere leeftijdsspecifieke versies zijn er wel voor de PedsQL™ Generic Core Scales<sup>26, 31</sup> en PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale<sup>32, 33</sup>.

Met betrekking tot interventies om fysieke activiteit te bevorderen en/of vermoeidheid te verminderen moet nog onderzocht worden wat de juiste aangrijpingspunten en doelstellingen voor behandeling zijn. Om van dergelijke interventies de effecten te bestuderen is het aan te bevelen om ook objectieve meetinstrumenten voor fysieke activiteit te gebruiken, bijvoorbeeld accelerometers.<sup>34</sup> Voordat een interventie kan worden ontworpen is een systematische identificatie van specifieke barrières en facilitatoren voor fysieke activiteit in deze doelgroep nodig, met daarbij identificatie van activators (triggers) voor het stimuleren van fysieke activiteit, zoals motivatie, zelfcontrole, gevoeligheid voor beloning, sociale steun en andere omgevingsfacilitatoren.<sup>35</sup> Uiteraard moeten vertegenwoordigers van de doelgroep hierbij nauw worden betrokken.

Ook op het gebied van arbeidsrevalidatie voor AYAs met NAH is meer onderzoek nodig. Ons onderzoek richtte zich op het beschrijven en evalueren van het arbeidsrevalidatieprogramma Brains4U bij jonge patiënten die geen betaald werk hadden. In een volgende stap moet Brains4U in een gecontroleerd onderzoeksdesign worden geëvalueerd, waarbij effectiviteit, de kosten en de tevredenheid van de patiënten moeten worden gemeten. Naast betaald werk behoren vrijwilligerswerk of andere doelbewuste dagbestedingskeuzes ook als uitkomsten van een arbeidsrevalidatietraject te worden meegenomen. Ook is meer onderzoek naar terugkeer naar betaald werk voor de groep AYAs die wél werk hadden ten tijde van het ontstaan van NAH gewenst.

### **Klinische implicaties**

Dit proefschrift laat zien dat een aanzienlijk deel van kinderen en AYAs met NAH problemen ervaart in meerdere domeinen van hun functioneren. Om de ervaren problemen en beperkingen te voorkomen of te verminderen is goed onderbouwde en georganiseerde zorg nodig. De Zorgstandaard voor kinderen en AYAs met traumatisch hersenletsel,<sup>36</sup> ontwikkeld in samenwerking met alle betrokkenen, beschrijft de aanbevolen zorg voor kinderen en AYAs met NAH en kan gebruikt worden als richtlijn voor het optimaliseren van zorg voor deze doelgroep.



In deze Zorgstandaard wordt aandacht gevraagd voor het vervolgen van de mogelijke gevolgen van NAH, ongeacht de ernst van het letsel, en indien nodig te zorgen voor verwijzing naar de juiste zorgprofessional.

In dit proefschrift wordt bevestigd dat beoordeling en follow-up van vermoeidheidsklachten, zoals beschreven in de Zorgstandaard, van vitaal belang is. Onderzoeken in verschillende patiëntengroepen (variërend in leeftijd, ernst van letsel en klinische omgeving) lieten zien dat vermoeidheid een multidimensionale klacht is, waarvan de intensiteit en impact varieert binnen individuen en binnen de doelgroep. Daarom is een systematische beoordeling en follow-up van de verschillende dimensies van vermoeidheid bij alle patiënten met NAH belangrijk, ongeacht de ernst van letsel, zorgfase of tijd sinds letsel. Een bruikbaar meetinstrument om multidimensionale vermoeidheid te meten is de PedsQL™ MFS, waarin onderscheid wordt gemaakt tussen algemene/fysieke vermoeidheid, slaap/rust vermoeidheid en cognitieve vermoeidheid. De PedsQL™ MFS wordt door de werkgroep Hersenletsel en Jeugd geïmplementeerd in de zorg voor AYAs. Belangrijk is daarbij wel dat er in de toekomst aan de verschillende scores die worden geobserveerd, klinische beslissingen en zorgtrajecten worden gekoppeld.

In dit proefschrift werd meermalen gevonden dat meer ervaren vermoeidheid samenhangt met minder fysieke activiteit, meer participatie restricties en verminderde kwaliteit van leven. Het is lastig om causale relaties vast te stellen, maar het is denkbaar dat met een behandeling gericht op vermoeidheid ook fysieke activiteit, participatie en kwaliteit van leven zou kunnen verbeteren. Om een dergelijke interventie beter te kunnen onderbouwen is de ontwikkeling van een theoretisch model voor vermoeidheid bij AYAs met NAH noodzakelijk, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen fysieke en mentale vermoeidheid en waarin alle onderlinge relaties met en tussen fysieke activiteit en participatie worden aangegeven. Dit model zou verder gebruikt kunnen worden om de behandeling meer op maat te kunnen aanbieden middels een fysiek programma zoals “graded activity” of “sub-threshold training”<sup>37</sup> en/of een mentale/psychologische benadering zoals cognitieve gedragstherapie<sup>38</sup> of “Acceptance and Commitment Therapy”<sup>39</sup>.

De resultaten in dit proefschrift laten zien dat arbeidsrevalidatieprogramma’s belangrijk kunnen zijn voor AYAs met NAH. Mogelijk moet er in de klinische follow-up van AYAs met NAH meer aandacht besteed worden aan werk, zowel bij patiënten die wel als (nog) geen werk hadden ten tijde van het hersenletsel. Verder moet er aandacht zijn voor verbetering en vooral de implementatie van bewezen effectieve arbeidsrevalidatieprogramma’s voor deze specifieke doelgroep.



## References

1. Gagner C, Landry-Roy C, Lainé F, Beauchamp M. Sleep-wake disturbances and fatigue after pediatric traumatic brain injury: A systematic review of the literature. *J Neurotrauma*. 2015;Oct 15;32(20):1539-52.
2. Crichton A, Oakley E, Babl F, et al. Predicting fatigue 12 months after child traumatic brain injury: child factors and postinjury symptoms. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23:1-13.
3. Norup A, Svendsen S, Doser K, et al. Prevalence and severity of fatigue in adolescents and young adults with acquired brain injury: A nationwide study. *Neuropsychol Rehabil*. 2019;29(7):1113-1128.
4. Wilkinson J, Marmol N, Godfrey C, et al. Fatigue following paediatric acquired brain injury and its impact on functional outcomes: A systematic review. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(1):73-87.
5. Sumpter R, Brunklaus A, McWilliam R, Dorris L. Health-related quality-of-life and behavioural outcome in survivors of childhood meningitis. *Brain Inj*. 2011;25(13-14):1288-95.
6. Falk A. A nurse-led paediatric head injury follow-up service. *Scand J Caring Sci*. 2013;Mar;27(1):51-6.
7. Aaro Jonsson C, Emanuelson I, Smedler A. Variability in quality of life 13 years after traumatic brain injury in childhood. *Int J Rehabil Res*. 2014;Dec;37(4):317-22.
8. Crichton A, Anderson V, Oakley E, et al. Fatigue following traumatic brain injury in children and adolescents: A longitudinal follow-up 6 to 12 months after injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33(3):200-209.
9. Cantor J, Ashman T, Gordon W, et al. Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *J Head Trauma Rehabil*. 2008;23(1):41-51.
10. Cancelliere C, Hincapié C, Keightley M, et al. Systematic review of prognosis and return to play after sport concussion: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;Mar;95(3 Suppl):S210-29.
11. Anaby D, Law M, Hanna S, Dematteo C. Predictors of change in participation rates following acquired brain injury: results of a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(4):339-46.
12. Baque E, Barber L, Sakzewski L, Boyd R. Randomized controlled trial of web-based multimodal therapy for children with acquired brain injury to improve gross motor capacity and performance. *Clin Rehabil*. 2017;31(6):722-732.
13. Sorić M, Starc G, Borer K, et al. Associations of objectively assessed sleep and physical activity in 11-year old children. *Ann Hum Biol*. 2015;42(1):31-7.
14. Orsey A, Wakefield D, Cloutier M. Physical activity (PA) and sleep among children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1908-1913.

15. van Tol E, Gorter J, DeMatteo C, Meester-Delver A. Participation outcomes for children with acquired brain injury: a narrative review. *Brain Inj.* 2011;25(13-14):1279-87.
16. Catroppa A, Anderson V, Morse S, et al. Outcome and predictors of functional recovery 5 years following pediatric traumatic brain injury. *J Pediatr Psychol.* 2008;33:707-718.
17. Rivara F, Vavilala M, Durbin D, et al. Persistence of disability 24 to 36 months after pediatric traumatic brain injury: a cohort study. *J Neurotrauma.* 2012;29(15):2499-504.
18. Bedell G, Dumas H. Social participation of children and youth with acquired brain injuries discharged from inpatient rehabilitation: a follow-up study. *Brain Inj.* 2004;18(1):65-82.
19. Galvin J, Froude E, McAleer J. Children's participation in home, school and community life after acquired brain injury. *Aust Occup Ther J.* 2010;57(2):118-26.
20. Bonnetterre V, Pérennou D, Trovatiello V, et al. Interest of workplace support for returning to work after a traumatic brain injury: a retrospective study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013;56(9-10):652-662.
21. Buffington A, Malec J. The vocational rehabilitation continuum: maximizing outcomes through bridging the gap from hospital to community-based services. *Jnl of Head Trauma Rehabilitation.* 1997;12(5): 1-13.
22. Malec J, Moessner A. Replicated positive results for the VCC model of vocational intervention after ABI within the social model of disability. *Brain Inj.* 2006;20(3):227-236.
23. Chamberlain E, Weir J, Berry A, et al. Effectiveness of vocational rehabilitation following acquired brain injury: preliminary evaluation of a UK specialist rehabilitation programme. *Brain Inj.* 2006;20(11):1119-1129.
24. Wehman P, Kreutzer J, West M, et al. Return to work for persons with traumatic brain injury: a supported employment approach. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71(13):1047-52.
25. Donker-Cools B, Wind H, Frings-Dresen M. Prognostic factors of return to work after traumatic or non-traumatic acquired brain injury. *Disabil Rehabil.* 2016;38(8):733-741.
26. Varni J, Limbers C. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: feasibility, reliability and validity in a university student population. *J Health Psychol.* 2009;May;14(4):611-22.
27. Limperg P, Haverman L, van Oers H, et al. Health related quality of life in Dutch young adults: psychometric properties of the PedsQL generic core scales young adult version. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;Jan 18;12:9.
28. Daskas N, Sharples P, Likeman M, et al. Growth hormone secretion, fatigue and quality of life after childhood traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2019. 2019; Jul 1. pii: EJE-19-0166.R3.
29. Recklitis C, Liptak C, Footer D, et al. Prevalence and Correlates of Pain in Adolescent and Young Adult Survivors of Pediatric Brain Tumors. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2019; Dec;8(6):641-648.

30. Sinoo C, de Lange I, Westers P, et al. Behavior problems and health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2019;Jan;90:217-227.
31. Varni J, Burwinkle T, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr.* 2003;Nov-Dec;3(6):329-41.
32. Varni J, Burwinkle T, Szer I. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: Reliability and validity. *Journal of Rheumatology.* 2004;31:2494-2500.
33. Varni J, Limbers C. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in young adults: feasibility, reliability and validity in a University student population. *Qual Life Res.* 2008;Feb;17(1):105-14.
34. Baque E, Sakzewski L, Trost S, et al. Validity of accelerometry to measure physical activity intensity in children with an acquired brain injury. *Pediatr Phys Ther.* 2017;29(4):322-329.
35. Driver S, Ede A, Dodd Z, et al. What barriers to physical activity do individuals with a recent brain injury face? *Disabil Health J.* 2012;5(2):117-25.
36. Gijzen R, Zadoks J. [Zorgstandaard Traumatisch Hersenletsel Kinderen & Jongeren]. 2016, Hersenstichting: The Hague, The Netherlands.
37. Leddy J, Haider M, Ellis M, Willer B. Exercise is medicine for concussion. *Curr Sports Med Rep.* 2018;17(8):262-270.
38. Zedlitz A, Rietveld T, Geurts A, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke.* 2012;43(4):1046-51.
39. Gómez-de-Regil I, Estrella-Castillo D, Vega-Cauich J. Psychological intervention in traumatic brain injury patients. *Behav Neurol.* 2019;6937832.

