



**Samenvatting**

## SAMENVATTING

Multiple sclerose (MS) is een chronische inflammatoire demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel en de meest voorkomende neurologische aandoening op jongvolwassen leeftijd. Het klinisch beeld van MS is divers en omvat zowel lichamelijke als neuropsychiatrische symptomen. Vermoeidheid is één van de meest voorkomende en hinderlijke symptomen van MS. De oorzaak van vermoeidheid is nog steeds onbekend en de behandelingsmogelijkheden zijn beperkt. Vermoeidheid bij MS kan niet geheel door biologische factoren worden verklaard en derhalve zou een psychologische benadering kunnen bijdragen aan de verklaring en behandeling van vermoeidheid bij MS. De doelstelling van dit proefschrift was om het concept MS-gerelateerde vermoeidheid beter te begrijpen vanuit een psychologisch perspectief. We hebben ons gericht op de toegevoegde waarde van psychologische factoren naast biologische factoren, zoals de ernst van de ziekte en cerebrale witte stofafwijkingen. We bestudeerden de invloed van vermoeidheid op cognitie, de ziektespecificiteit van MS-gerelateerde vermoeidheid en de mate waarin het verklaard kan worden door depressie, negatieve affectiviteit en cognitief gedragsmatige factoren.

**Hoofdstuk 1** betreft een algemene inleiding en beschrijft het ziektebeeld MS en MS-gerelateerde vermoeidheid. Er worden twee casussen gepresenteerd om de klinische presentatie van vermoeidheid en de invloed op het dagelijkse leven te illustreren. Ten slotte worden de doelstelling, de onderzoeksvragen en de opbouw van dit proefschrift beschreven.

In **Hoofdstuk 2** wordt een kritisch overzicht gegeven van de bestaande literatuur over de bijdrage van psychologische factoren aan MS-gerelateerde vermoeidheid. Allereerst wordt aandacht besteed aan de definitie en het meten van vermoeidheid bij MS. Vervolgens hebben we ons gericht op conceptuele kwesties, namelijk de relatie tussen MS gerelateerde vermoeidheid enerzijds en stemming, angst en cognitief functioneren anderzijds. Daarnaast hebben we de invloed van persoonlijkheid en cognitief gedragsmatige factoren op vermoeidheid bij MS in kaart gebracht. Ten slotte hebben we aanbevelingen gedaan voor de klinische praktijk en verder onderzoek.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de invloed van lichamelijke en mentale vermoeidheid op zowel cognitieve klachten als cognitieve prestaties bij 80 patiënten met MS. Er werd een uitgebreide neuropsychologische testbatterij gebruikt met diverse taken die relatief veel mentale inspanning vereisen. De resultaten laten zien dat mentale vermoeidheid, samen met angst en depressie, een substantieel deel van cognitieve klachten verklaart. Lichamelijke vermoeidheid draagt niet bij aan cognitieve klachten. Voorts zijn zowel lichamelijke als mentale vermoeidheid niet gerelateerd aan de snelheid van informatieverwerking, aandacht, geheugen en executief functioneren. We adviseren om het neuropsychologisch onderzoek bij MS patiënten uit te breiden met onderzoek van angst,

depressie en vermoeidheid gegeven hun invloed op cognitieve klachten. Omdat vermoeidheid bij MS patiënten niet gerelateerd is aan cognitieve prestaties, is uitgebreid neuropsychologisch onderzoek bij vermoeide MS patiënten gerechtvaardigd. Juist vanwege het voorkomen van relatief subtiele cognitieve tekorten bij MS en de impact hiervan op het dagelijks functioneren, is uitgebreid neuropsychologisch onderzoek noodzakelijk om cognitieve tekorten te kunnen objectiveren.

In **Hoofdstuk 4** hebben we ons gericht op mentale vermoeidheid bij MS en de ziektespecificiteit hiervan. We hebben 40 MS patiënten vergeleken met 19 gezonde controle proefpersonen en 20 patiënten met colitis ulcerosa (CU), een niet-neurologische, chronische en intermitterende auto-immuunziekte. Mentale vermoeidheid werd niet alleen gemeten met een zelfrapportagevragenlijst (subjectieve mentale vermoeidheid), maar ook middels een taak die volgehouden mentale inspanning vergt (objectieve mentale vermoeidheid). In beide patiëntenpopulaties exploreerden we de relaties tussen de mate van subjectief en objectief gemeten vermoeidheid en de ernst van de ziekte. Vervolgens hebben we in de drie verschillende groepen de relaties onderzocht tussen enerzijds de subjectieve en objectieve maat van mentale vermoeidheid en anderzijds cerebrale witte stof laesies gemeten middels magnetische resonantie imaging en depressieve klachten. Onze bevindingen laten zien dat MS patiënten meer mentale vermoeidheid ervaren dan beide controlegroepen, maar dat de drie groepen niet verschillen wat betreft de objectieve maat van mentale vermoeidheid. De ernst van de ziekte en de totale hoeveelheid cerebrale witte stof laesies hangen niet samen met beide maten van mentale vermoeidheid. Depressieve klachten correleren alleen in de groep gezonde controle proefpersonen met de subjectieve maat van mentale vermoeidheid. Concluderend heeft het onderscheid tussen subjectief en objectief gemeten mentale vermoeidheid niet bij kunnen dragen aan ons inzicht in het wel of niet ziektespecifiek zijn van mentale vermoeidheid bij MS.

In **Hoofdstuk 5** onderzochten we wederom de ziektespecificiteit van vermoeidheid bij MS door 88 MS patiënten te vergelijken met 76 CU patiënten. We hebben ons gericht op de bijdrage van ziekte-ernst, depressie en negatieve affectiviteit aan zowel lichamelijke als mentale vermoeidheid. Hoewel MS patiënten zowel meer lichamelijke als mentale vermoeidheid ervaren dan CU patiënten, vonden we geen groepsverschillen ten aanzien van de bijdrage van ziekte-ernst, depressie en negatieve affectiviteit aan zowel lichamelijke als mentale vermoeidheid. Deze studie laat zien dat ziekte-ernst een onafhankelijke bijdrage levert aan lichamelijke vermoeidheid en niet aan mentale vermoeidheid, terwijl het tegenovergestelde het geval is voor negatieve affectiviteit. Depressie levert zowel een bijdrage aan lichamelijke als aan mentale vermoeidheid. Hoewel MS patiënten meer vermoeidheid ervaren dan CU patiënten, zijn de correlaten niet

## SAMENVATTING

specifiek voor MS en ondersteunen de resultaten een transdiagnostische benadering van vermoeidheid bij MS.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de invloed van catastrofale (mis)interpretaties op vermoeidheid en lichamelijke beperkingen onderzocht in een groep van 262 MS patiënten. We hebben een cognitief gedragsmatig model vergeleken met een traditioneel biomedisch model middels structural equation modeling. Exploratief gebruik van deze methode heeft ons geleid naar een geïntegreerd cognitief gedragsmatig model, waarin catastroferen over vermoeidheid een sleutelrol vervult en de relatie tussen vermoeidheid en vermoeidheid gerelateerde angst en vermijdingsgedrag medieert. In dit geïntegreerde model draagt ziekte-ernst indirect bij aan vermoeidheid, via zowel vermoeidheid gerelateerde angst en vermijdingsgedrag als lichamelijke beperkingen. Depressie blijkt een negatief gevolg te zijn van lichamelijke beperkingen en draagt direct bij aan zowel vermoeidheid als catastroferen over vermoeidheid. Onze studie laat zien dat niet alleen de ernst van de symptomen, maar met name catastroferen over vermoeidheid, vermoeidheid gerelateerde angst en vermijding, in combinatie met depressie, significante determinanten zijn van vermoeidheid en lichamelijke beperkingen bij MS patiënten. De resultaten suggereren dat modificatie van catastroferende gedachten over vermoeidheid een veelbelovende interventiemethode kan zijn om ervoor te zorgen dat MS patiënten hun doelen in het dagelijkse leven kunnen bereiken.

Ten slotte worden in **Hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat, bediscussieerd en in het perspectief van de context van dit proefschrift en de recente literatuur geplaatst. Tevens worden hier methodologische aspecten bediscussieerd en aanbevelingen beschreven voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk. Rekening houdend met de methodologische beperkingen, heeft het huidige proefschrift onze kennis en begrip van MS-gerelateerde vermoeidheid vergroot en inzicht verschaft in de relatie met psychologische variabelen. De bevindingen van dit proefschrift ondersteunen de conclusie dat een psychologische benadering van MS-gerelateerde vermoeidheid veelbelovend is en dat deze gebruikt kan worden om interventies te ontwikkelen ten einde vermoeidheid te verminderen en de kwaliteit van leven van MS patiënten te verbeteren.