

NEDERLANDSE SAMENVATTING (DUTCH SUMMARY)

In december 2019 begon een van de meest verwoestende pandemieën in de geschiedenis: de Coronavirus (COVID-19) pandemie, veroorzaakt door het Coronavirus SARS-CoV-2. Binnen het eerste jaar raakte 12,56% van de wereldbevolking besmet met deze ziekte. Het virus verspreidde zich snel en veroorzaakte ernstige ziektes, waarbij veel patiënten een ziekenhuisopname of zelfs intensive care (IC) opname nodig hadden, wat leidde tot immense druk op de gezondheidsstelsels gezondheidszorg wereldwijd. Observaties van neurologische symptomen die vooral bij ernstig zieke patiënten voorkwamen, wekten ernstige zorgen op over de effecten van COVID-19 op de hersenen en brachten vragen over de cognitieve gevolgen naar voren. Patiënten klaagden over geheugenproblemen, aandachtsstoornissen en vertraagde informatieverwerking, wat de bezorgdheid versterkte en vragen opriep over de duur van de symptomen. Het is bekend dat vergelijkbare klachten ook voorkomen na andere ziektes die IC zorg vereisen. Bij deze ziektes kunnen de klachten vaak maanden of zelfs jaren aanhouden. Naast lichamelijke en cognitieve klachten hebben patiënten na de intensieve opname vaak te maken met emotionele belasting zoals angst, depressie en posttraumatische stressstoornissen. Deze problemen zijn waarschijnlijk het gevolg van traumatische ervaringen van een ernstige ziekte en de bijbehorende behandelingen zoals mechanische beademing, sedatie en pijnbestrijding. Naast de ervaringen die ook andere patiënten op de IC hebben, werden COVID-19-patiënten geconfronteerd met sociale isolatie, onzekerheid over de gezondheidseffecten van COVID-19 en overbelaste ziekenhuizen. Deze extra stressfactoren kunnen de emotionele belasting verergeren en zelfs van invloed zijn op patiënten op algemene verpleegafdelingen, waardoor het aantal mensen dat mogelijk langdurige gezondheidsproblemen heeft, toeneemt.

Het doel van dit proefschrift was om een bijdrage te leveren aan het begrijpen van langdurige neurologische symptomen (neurologische klachten en veranderingen in de hersenen) en neuropsychologische gevolgen (subjectieve en objectieve cognitieve gevolgen, emotionele belasting, vermoeidheid, en slaapstoornissen) en hun invloed op maatschappelijke participatie en kwaliteit van leven van patiënten die ernstig ziek waren door COVID-19. De achtergrond van het onderzoek wordt beschreven in **Hoofdstuk 1**.

In **Hoofdstuk 2** geven we een overzicht van het onderzoeksprotocol van de NeNeSCo-studie (Neurologische en Neuropsychologische Gevolgen van COVID-19), inclusief de achtergrond, onderzoeksvragen, en een gedetailleerd overzicht van de toegepaste methodologie. Voor dit onderzoek worden 200 COVID-19-patiënten zonder eerdere cognitieve stoornissen gerekruteerd. Hiervoor worden patiënten benadert, die tijdens de eerste Europese infectiegolf waren opgenomen in zowel algemene (N=100) als intensieve

(N=100) zorgafdelingen van zes Nederlandse ziekenhuizen. Minstens zes maanden na ontslag uit het ziekenhuis wordt een 3T-MRI hersenscan gemaakt, uitgebreide cognitieve tests afgenomen en vragenlijsten ingevuld. Nog eens zes maanden later worden de patiënten opnieuw gevraagd om de vragenlijsten in te vullen om de ontwikkeling van symptomen in de loop van de tijd te beoordelen. Medische gegevens met betrekking tot de COVID-19-ziekte en ziekenhuisopname worden geëxtraheerd uit de medische dossiers van de patiënten.

Hoofdstuk 3 beschrijft resultaten van de NeNeSCo-studie, die een cohort van 104 patiënten op algemene afdelingen en 101 op intensieve zorgafdelingen onderzocht. Negen maanden na ontslag uit het ziekenhuis werden tijdens een ziekenhuisbezoek MRI-hersenscans en cognitieve tests uitgevoerd door getrainde onderzoekers, en de patiënten vulden vragenlijsten in. Hersenveranderingen werden beoordeeld door een neuroradioloog op basis van de MRI-scans. Cognitieve stoornissen werden gedefinieerd als een significant verschil in prestaties op de cognitieve tests in vergelijking met een normatieve steekproef. Deze steekproef bestond uit een grote groep mensen met een vergelijkbaar opleidingsniveau, leeftijds- en geslachtsverdeling. Onze resultaten toonden aan dat patiënten op algemene afdelingen en op intensieve zorgafdelingen alleen verschilden wat betreft de MRI-hersenveranderingen, waarbij patiënten op de intensieve zorg vaker en een grotere hoeveelheid cerebrale microbloedingen vertoonden, vooral in het corpus callosum. Ondanks dit verschil werd in beide groepen een vergelijkbaar aantal patiënten, ongeveer 12%, getroffen door cognitieve stoornissen. Echter, een groot aantal patiënten in beide groepen, meer dan 60%, meldde cognitieve klachten zoals geheugenproblemen, mentale traagheid en aandachtsproblemen, terwijl meer dan de helft aanhoudende ernstige vermoeidheid ervoer. Deze hoge prevalentie van zelf gerapporteerde symptomen in vergelijking met cognitieve stoornissen suggereert dat er psychosociale invloeden zijn.

In **Hoofdstuk 4** hebben we een uitgebreide analyse uitgevoerd van de aard van de cognitieve stoornissen in de NeNeSCo-steekproef. Vervolgens hebben we de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) gevalideerd als screeningsinstrument voor de detectie van cognitieve stoornissen. Negen maanden na ontslag uit het ziekenhuis ondergingen de deelnemende patiënten cognitieve tests in zes cognitieve domeinen, namelijk mentale snelheid, aandacht, executieve functie, (werk)geheugen, visueel-ruimtelijke- en taalvaardigheden. De prestatie van elke patiënt werd vergeleken met die van een normatieve steekproef, bestaande uit een grote groep gezonde personen die gematched waren op basis van opleidingsniveau, leeftijd en geslacht. Een cognitief domein werd als afwijkend beschouwd wanneer de prestaties van een patiënt significant afweken van die van de normatieve steekproef. Een cognitieve stoornis werd gedefinieerd als minstens één afwijkend cognitief domein. De resultaten toonden aan

dat 12% van de patiënten een cognitieve stoornis had, waarbij de hoogste prevalenties bij geheugen en mentale snelheid lagen. Met behulp van de algemeen toegepaste afkapwaarde van <26 van de 30 punten vertoonde de MoCA een goede sensitiviteit (83%) en specificiteit (66%) bij het detecteren van cognitieve stoornissen. De optimale afkapwaarde met de hoogste sensitiviteit en specificiteit was <24, wat de specificiteit verhoogde naar 81%. Onze resultaten tonen aan dat de MoCA een waardevol screeningsinstrument is dat met hoge nauwkeurigheid cognitieve stoornissen kan detecteren bij COVID-19-patiënten na ziekenhuisopname.

In **Hoofdstuk 5** hebben we de potentiële invloed onderzocht van psychologische en sociale factoren, die naast biomedische factoren een rol zouden kunnen spelen bij aanhoudende cognitieve klachten en vermoeidheid na COVID-19. We analyseerden de relaties tussen verschillende biopsychosociale factoren en de ernst van vermoeidheid en cognitieve klachten in de NeNeSCo-steekproef. Demografische en premorbide factoren, de ernst van de initiële COVID-19-ziekte, neurocognitieve, psychologische en sociale factoren werden onderzocht. De resultaten toonden aan dat psychologische en sociale factoren een belangrijke rol speelden bij zowel de ernst van vermoeidheid als bij cognitieve klachten. Interessant genoeg waren objectieve neurocognitieve factoren zoals hersenveranderingen en cognitieve stoornissen niet gerelateerd aan de symptomen. In plaats daarvan werden jongere leeftijd, verminderde lichamelijke functie en depressieve symptomen geassocieerd met de ernst van vermoeidheid, terwijl meer sociale steun werd geassocieerd met cognitieve klachten. Deze resultaten suggereren dat een multidimensionele behandelingsbenadering, inclusief psychosociale ondersteuning, van belang kan zijn om aanhoudende post-COVID-19-symptomen aan te pakken en de daarmee gepaard gaande belasting te verminderen.

De studie die wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 6** onderzocht de prevalentie en ontwikkeling van neuropsychologische symptomen na COVID-19 in de loop van de tijd. In deze longitudinale vragenlijstanalyse van de NeNeSCo-steekproef hebben we negen en vijftien maanden na ontslag uit het ziekenhuis vermoeidheid, cognitieve klachten, slaapstoornissen, angst-, depressie- en posttraumatische stresssymptomen geanalyseerd. Ongeveer de helft van de patiënten ervoer op beide momenten consistente cognitieve klachten en ernstige vermoeidheid. Slaapstoornissen bleven bij een kwart van de patiënten gedurende de hele onderzoeksperiode aanhouden. Klinisch relevante angst, depressie en posttraumatische stresssymptomen waren minder wijdverspreid en bleven constant onder de 20%. De meeste symptomen bleven in de loop van de tijd stabiel, waarbij mensen die negen maanden na ontslag een symptoom hadden, hoogstwaarschijnlijk een half jaar later nog steeds last hadden. Daarentegen bleven mensen die aanvankelijk geen symptoom

meldden, waarschijnlijk een half jaar later ook symptoomvrij. Een aanzienlijke meerderheid, zestig procent, had last van minstens één aanhoudend symptoom. Bovendien toonde een subgroep van patiënten (32%) een vertraagde start van de symptomen, wat betekent dat een symptoom negen maanden na ontslag uit het ziekenhuis afwezig was, maar een half jaar later optrad.

Hoofdstuk 7 vat de voorgaande hoofdstukken samen door een uitgebreide discussie van de belangrijkste bevindingen te geven. Daarnaast beschrijven we methodologische uitdagingen en klinische implicaties, en geven we richtingen voor toekomstig onderzoek. Kortom, COVID-19 manifesteert zich als een multidimensionale aandoening die een multidisciplinaire behandelaanpak vereist. Cognitieve screening, zoals met de MoCA, kan patiënten identificeren die verdere neuropsychologische evaluatie nodig hebben. Als patiënten aanhoudende symptomen vertonen, waaronder cognitieve klachten en/of vermoeidheid, is het essentieel om biologische, psychologische en sociale factoren op individueel patiëntniveau te evalueren. Terwijl biomedische zorg vooral in de acute fase na infectie belangrijk blijft, kunnen psychosociale interventies op de lange termijn extra voordelen bieden. Hoewel dergelijke interventies niet rechtstreeks gericht zijn op biologisch gewortelde symptomen, kunnen ze de daarmee gepaard gaande emotionele belasting helpen verlichten.