Maastricht University

Tired of being tired

Citation for published version (APA):

Bruijel, J. (2021). *Tired of being tired: Fatigue and sleep following traumatic brain injury*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. https://doi.org/10.26481/dis.20211201jb

Document status and date:
Published: 01/01/2021

DOI:
10.26481/dis.20211201jb

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 24 Apr. 2024

Summary

Acquired brain injury (ABI) is an umbrella term for brain injuries that occur after birth and can be separated into traumatic and non-traumatic brain injuries. Moderate-severe traumatic brain injury (TBI) is the main focus of this thesis and refers to a disruption of the function of the brain caused by an external force such as a fall or traffic accident. In the disease processes following all severities of ABI, fatigue and sleep disturbances are highly prevalent and may last from the initial recovery phase up until years post-injury. Furthermore, these symptoms are associated with poorer social, physical, cognitive, and general functioning. This leads to reduced capacity for performing activities such as work, studying, leisure activities, and less functional independence and social relationships. Fatigue and sleep disturbances following ABI are still poorly understood and the behavioural and neuronal underpinnings and associated factors require further investigation.

In **chapter 2**, the results of an observational cross-sectional study evaluating the construct validity of Psychomotor Vigilance Test (PVT) performance for measuring fatigue in people with ABI are presented. The PVT is a simple reaction time task that is sensitive to sleep loss and fatigue. Fifty-four people with ABI participated in this study and performance on the PVT was compared to that of 61 healthy controls (HC). People with ABI performed worse on the PVT compared with HC. Within the ABI group, worse PVT performance was associated with increased levels of trait fatigue and state fatigue following the task, thereby indicating convergent validity. However, daytime sleepiness and mood were also associated with PVT performance indicating a lack of divergent validity. Furthermore, after controlling for daytime sleepiness, mood, and sleep quality, general fatigue was no longer a significant predictor of PVT performance, while state fatigue following the task remained a predictor. These results indicate that PVT performance cannot be used as a specific measure of fatigue but it appears to be a more general measure of severity of symptoms commonly following ABI including fatigue, mood, and daytime sleepiness. Therefore, the PVT might be useful to assess the effects of interventions aimed at reducing these symptoms.

Chapter 3 presents the results of an exploratory case-controlled study examining whether the same amount of effort leads to similar feelings of fatigue in people with TBI and HC and

whether feelings of fatigue resolve at the same rate in people with TBI compared to HC. Post-TBI fatigue has been suggested to be due to the constant compensatory effort needed to overcome information-processing difficulties. Twenty participants with TBI and 20 matched HC were included in this study. To gain insight into the relationship between effort and fatigue, participants performed an adaptive N-back task, in which task difficulty was adapted to performance allowing both groups to invest substantial amounts of mental effort. The main outcome measures were subjective mental effort upon task completion and state fatigue levels before and in the 30 minutes following the task. Participants with TBI reported higher levels of fatigue and effort compared to HC. There was a positive association between effort and fatigue and this relationship was not different between the groups. In addition, the recovery curve of fatigue did not differ between the groups. Therefore, this study could not explain the excessive levels of fatigue following TBI by a higher vulnerability to the fatigue-inducing effects of mental effort or a slower recovery from fatigue in people with TBI compared to HC. These results suggest that fatigue might be better explained by the complex demands of everyday life such as external (environment; multi-tasking) and internal (emotions, rumination) factors.

In **chapter 4**, it was explored whether excessive feelings of fatigue following TBI could be explained using resting-state functional connectivity (rsFC). In this case-controlled study, participants underwent resting-state functional magnetic resonance imaging and rated their state fatigue level before and after a fatigue-inducing task (adaptive N-back task see chapter 3). Sixteen participants with moderate-severe TBI and 17 matched HC were included. The adaptive N-back task was effective in inducing fatigue in both groups. Seed-to-voxel analyses with seeds in areas involved in mental fatigue, namely the striatum and default mode network (DMN) including, medial prefrontal cortex and posterior cingulate cortex, were performed. These analyses revealed that rsFC between striatum and precuneus was positively associated with subjective task-induced fatigue in people with TBI, while there was a negative association in HC. In contrast, rsFC between striatum and cerebellum was negatively associated with subjective task-induced fatigue in the TBI group, while there was no association in HC. Similar associations between task-induced fatigue and DMN rsFC were found across the groups. These results suggest that the subjective experience of fatigue was linked to DMN connectivity in both groups and was differently associated with striatal connectivity in people

with TBI compared to HC. Further knowledge of striatal connectivity as a neural correlate of fatigue could increase our understanding of the mechanisms behind fatigue in people with TBI and maybe assist in the diagnosis and treatment of fatigue.

Chapter 5 focused on sleep following TBI and presents the results of a cross-sectional study examining the bidirectional relationship between physical activity and sleep. Day-to-day associations between sleep and physical activity were examined in 64 people with TBI using actigraphy in corroboration with sleep diaries over 14 consecutive days. The results showed no association between daytime physical activity and sleep duration or continuity the following night. In contrast, less wake after sleep onset and shorter sleep time were associated with more light physical activity during the next day. These results suggest that sleep has more of an influence on physical activity than physical activity has on sleep in people with TBI. Therefore, improving sleep quality might be important to encourage a physically active lifestyle in people with TBI.

Chapter 6 describes the study protocol of a longitudinal multicentre observational cohort study examining the course of fatigue and sleep disturbances over 1.5 years following moderate to severe TBI. The factors underlying the development of persistent fatigue and sleep disturbances are examined with a biopsychosocial model, which includes biological factors (e.g. severity of the injury and pain), psychological factors (e.g. emotional state) and, social factors (e.g. support from the environment and participation). It is expected that all these factors can contribute to fatigue and sleep disturbances, but that the relative contribution of each factor may change over time. The study consists of four measurement points at 3, 6, 12, and 18 months post-injury, including subjective questionnaires and cognitive tasks, preceded by seven nights of actigraphy combined with a sleep diary. Identification of modifiable factors such as mood and psychosocial stressors may give direction to the development of interventions for fatigue and sleep problems following TBI.

Chapter 7 describes a general discussion and reflection on the main findings of this thesis, together with the implications and limitations. This chapter ends with suggestions for future research. The high levels of fatigue following TBI measured in the studies of this thesis could not be explained by a higher vulnerability to the fatigue-inducing effects of effort or slower

recovery from task-induced fatigue. However, altered striatal connectivity might present a neuronal correlate of fatigue following TBI and could be further explored to possibly assist in the diagnosis and treatment of fatigue. Nightly variation in sleep might affect next-day physical activity, suggesting that improving sleep quality might be relevant to support a physically active lifestyle in people with TBI. Future studies might benefit from using a biopsychosocial model to explore fatigue and sleep disturbances following brain injury.

Samenvatting

Niet-aangeboren hersenletsel (NAH) is een overkoepelende term voor letsel aan de hersenen dat ontstaan is na de geboorte, en kan verdeeld worden in traumatische hersenletsel (THL) en niet-traumatische hersenletsel. De studies in deze thesis focusten zich vooral op middelzwaar tot ernstige traumatisch hersenletsel (THL), dit is een verstoring in het functioneren van het brein dat ontstaat door een oorzaak buiten het lichaam, zoals een verkeersongeluk of een val. In het ziekteproces na alle vormen en ernst van NAH komen slaapproblemen en vermoeidheid veel voor, zowel in de initiële herstelfase als meerdere jaren na het letsel. Deze symptomen hangen vaak samen met verminderd sociaal, fysiek, cognitief en algemeen functioneren. Dit kan leiden tot een verminderde capaciteit voor het uitvoeren van activiteiten zoals werk, studeren, vrijetijdsactiviteiten en het kan leiden tot minder functionele onafhankelijkheid en het kan een negatieve invloed hebben op sociale relaties. We begrijpen nog steeds weinig van vermoeidheid en slaapproblemen na NAH en de onderliggende gedragsmatige en neurologische, en bijbehorende factoren vereisen nader onderzoek.

In **hoofdstuk 2**, worden de resultaten van een observationele cross-sectioneel onderzoek, waarin de construct validiteit van prestatie op de *Psychomotor Vigilance Task* (PVT) voor het meten van vermoeidheid in mensen met NAH, besproken. De PVT is een simpele reactietijdtaak die gevoelig is voor slaaptekort en vermoeidheid. Aan dit onderzoek namen 54 mensen met NAH deel en hun prestaties op de PVT werden vergeleken met 61 gezonde controles (GC). Deelnemers met NAH presteerden slechter op de PVT vergeleken met GC. Binnen de NAH-groep werd slechtere prestatie op de PVT geassocieerd met meer algemene vermoeidheid en meer vermoeidheid op dat moment, wat convergente validiteit aangeeft. Echter, werden daarnaast ook slaperigheid overdag en stemming geassocieerd met prestatie op de PVT, dit geeft een gebrek aan divergente validiteit aan. Na controle voor slaperigheid overdag en stemming was algemene vermoeidheid niet meer een significante voorspeller voor prestatie op de PVT, terwijl vermoeidheid op dat moment wel een voorspeller bleef. Deze resultaten laten zien dat prestatie op de PVT niet gebruikt kan worden als een specifieke maat voor vermoeidheid, maar dat dit misschien een meer algemene maat is voor de ernst van symptomen die vaak voorkomen na NAH zoals vermoeidheid, stemming en slaperigheid

overdag. De PVT zou daarom gebruikt kunnen worden om het effect van interventies die bedoeld zijn om deze symptomen te verminderen te onderzoeken.

Hoofdstuk 3 bespreekt de resultaten van een exploratief case-control onderzoek, waarin onderzocht werd of dezelfde hoeveelheid mentale inspanning tot vergelijkbare gevoelens van vermoeidheid leidt bij mensen met THL en GC, en of gevoelens van vermoeidheid op eenzelfde tempo afnemen bij mensen met THL in vergelijking met GC. Er wordt gesuggereerd dat vermoeidheid na THL veroorzaakt wordt door de constante extra inspanning die nodig is om informatieverwerkingsproblemen te overwinnen. Aan dit onderzoek namen 20 deelnemers met THL en 20 gematchte GC deel. Om inzicht te krijgen in de relatie tussen inspanning en vermoeidheid, voerden deelnemers een adaptieve *N-back* taak uit, waarbij de moeilijkheidsgraad van de taak zich aanpaste aan de prestaties, hierdoor moesten beide groepen een aanzienlijke hoeveelheid mentale inspanning leveren. De belangrijkste uitkomstmaten waren subjectieve mentale inspanning na voltooiing van de taak en vermoeidheidsniveaus voor en in de 30 minuten na de taak. Deelnemers met THL rapporteerden hogere niveaus van vermoeidheid en inspanning in vergelijking met GC. Er was een positieve associatie tussen inspanning en vermoeidheid en deze relatie was niet verschillend tussen de groepen. Bovendien verschilde de herstelcurve van vermoeidheid niet tussen de groepen. Dit onderzoek kon dus niet de hoge niveaus van vermoeidheid na THL verklaren door een hogere kwetsbaarheid voor de vermoeidheid-inducerende effecten van mentale inspanning of een langzamer herstel van vermoeidheid bij mensen met THL in vergelijking met GC. Deze resultaten suggereren dat vermoeidheid beter kan worden verklaard door de complexe eisen van het dagelijks leven, zoals externe factoren (omgeving, multitasking etc.) en interne factoren (emoties, ruminatie ect.).

In **hoofdstuk 4,** werd onderzocht of overmatige gevoelens van vermoeidheid na THL verklaard konden worden met functionele connectiviteit in rusttoestand (rsFC). In dit case-control onderzoek, ondergingen deelnemers functionele magnetische-resonantiebeeldvorming in rusttoestand en beoordeelden hun vermoeidheidsniveau voor en na een vermoeidheid-inducerende taak (adaptieve *N-back* taak zie hoofdstuk 3). Er werden 16 deelnemers met middelzwaar tot ernstige THL en 17 gematchte GC geïncludeerd. De adaptieve N-back-taak was effectief in het induceren van vermoeidheid in beide groepen. *Seed-to-voxel* analyses

werden uitgevoerd met *seeds* in gebieden die betrokken zijn bij mentale vermoeidheid, namelijk het striatum en *default mode network* (DMN), inclusief mediale prefrontale cortex en *posterior cingulate cortex*. Deze analyses onthulden dat rsFC tussen het striatum en *precuneus* positief geassocieerd werd met subjectieve taak-geïnduceerde vermoeidheid bij mensen met THL, terwijl er een negatieve associatie was bij GC. Daarentegen was rsFC tussen het striatum en cerebellum negatief geassocieerd met subjectieve taak-geïnduceerde vermoeidheid in de THL-groep, terwijl er geen associatie was in GC. Vergelijkbare associaties tussen taak-geïnduceerde vermoeidheid en DMN rsFC werden gevonden in de groepen. Deze resultaten suggereren dat de subjectieve ervaring van vermoeidheid in beide groepen verband hielden met *DMN*-connectiviteit en anders werd geassocieerd met striatale connectiviteit bij mensen met THL in vergelijking met GC. Verdere kennis van striatale connectiviteit als een neuraal correlaat van vermoeidheid zou ons begrip van de mechanismen achter vermoeidheid bij mensen met THL kunnen vergroten en misschien helpen bij de diagnose en behandeling van vermoeidheid.

Hoofdstuk 5, richt zich op slaap na THL en presenteert de resultaten van een cross-sectioneel onderzoek naar de bidirectionele relatie tussen fysieke activiteit en slaap. Dagelijkse associaties tussen slaap en fysieke activiteit werden onderzocht bij 64 mensen met THL met behulp van actigrafie en het bijhouden van een slaapdagboek gedurende 14 opeenvolgende dagen. De resultaten toonden geen verband tussen fysieke activiteit overdag en slaapduur of continuïteit de volgende nacht. Daarentegen werd beter doorslapen gedurende de nacht en een kortere slaaptijd geassocieerd met meer lichte fysieke activiteit gedurende de volgende dag. Deze resultaten suggereren dat slaap meer invloed heeft op fysieke activiteit dan fysieke activiteit op slaap bij mensen met THL. Daarom kan het verbeteren van de slaapkwaliteit belangrijk zijn om een fysiek actieve levensstijl bij mensen met THL aan te moedigen.

Hoofdstuk 6 beschrijft het onderzoeksprotocol van een longitudinaal multicenter observationeel cohortonderzoek waarin het beloop van vermoeidheid en slaapstoornissen gedurende 1.5 jaar na middelzwaar tot ernstig THL wordt onderzocht. De factoren die ten grondslag liggen aan het ontstaan van aanhoudende vermoeidheid en slaapstoornissen worden onderzocht met een biopsychosociaal model, waarin biologische factoren (bijv. ernst van het hersenletsel en pijn), psychologische factoren (bijv. emotionele toestand) en sociale

factoren (bijv. ondersteuning vanuit de omgeving en participatie) zijn opgenomen. De verwachting is dat al deze factoren kunnen bijdragen aan vermoeidheid en slaapstoornissen, maar dat de relatieve bijdrage van elke factor in de loop van de tijd kan veranderen. Het onderzoek bestaat uit vier meetpunten op 3, 6, 12 en 18 maanden na het letsel, inclusief subjectieve vragenlijsten en cognitieve taken, voorafgegaan door 7 nachten actigrafie in combinatie met een slaapdagboek. Identificatie van beïnvloedbare factoren zoals stemming en psychosociale stressoren kan richting geven aan de ontwikkeling van interventies voor vermoeidheid en slaapproblemen na THL.

Hoofdstuk 7 beschrijft een algemene discussie en geeft reflectie op de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, samen met de implicaties en beperkingen. Dit hoofdstuk eindigt met suggesties voor toekomstig onderzoek. De hoge niveaus van vermoeidheid na THL gemeten in de studies van dit proefschrift konden niet worden verklaard door een hogere kwetsbaarheid voor de vermoeidheid-inducerende effecten van inspanning of langzamer herstel van taak-geïnduceerde vermoeidheid. Veranderingen in striatale connectiviteit kan echter een neuronaal correlaat van vermoeidheid zijn na THL en zou verder kunnen worden onderzocht om mogelijk te helpen bij de diagnose en behandeling van vermoeidheid. Nachtelijke variatie in slaap kan de fysieke activiteit de volgende dag beïnvloeden, wat suggereert dat het verbeteren van de slaapkwaliteit relevant kan zijn om een fysiek actieve levensstijl bij mensen met THL te ondersteunen. Toekomstige studies kunnen baat hebben bij het gebruik van een biopsychosociaal model om vermoeidheid en slaapstoornissen na hersenletsel te onderzoeken.