

Trötthet efter förvärvad hjärnskada och skadelokalisation –
en explorativ studie

Vetenskapligt arbete

Klinisk neuropsykologi

2017

Sammanfattning

Bakgrund: Trötthet är ett betydande problem efter förvärvad hjärnskada. Teoretiskt finns hypoteser om samband mellan skadelokalisation och trötthet och det har föreslagits att det subkortiko-frontala uppmärksamhetsnätverket spelar en viktig roll för uppkomst av trötthet. I föreliggande studie undersöks om skadelokalisation har ett samband med graden av självskattad trötthet hos patienter med förvärvad hjärnskada.

Metod: Samtliga patienter med diagnoserna stroke, subarachnoidalblödning, traumatisk hjärnskada (TBI) och hjärntumör som var aktuella för multidisciplinär teambedömning vid en enhet vid en större svensk rehabiliteringsmedicinsk klinik under september-juni 2011/2012, och som hade fyllt i Mental Fatigue Scale (MFS) inkluderades i studien. De som skattade över 10 poäng i MFS klassificerades som trötta. Patienterna delades in i tre grupper utifrån skadelokalisation: Grupp 1. skador i frontala, subkortikala och hjärnstamsstrukturer, med eller utan posterioert engagemang, grupp 2. renodlat posteriora skador och grupp 3. diffusa/oklara skador.

Resultat: Sextioen patienter, 27 kvinnor och 34 män, mellan 19-65 år (median 48 år), inkluderades. Mediannivå på Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) var 5. Fyrtioen patienter uppfyllde kriteriet mental trötthet medan 20 inte uppfyllde kriteriet. Signifikant flera patienter med posteriora och diffusa skador upplevde trötthet jämfört med dem med subkortikala/frontala skador. De mentalt trötta patienterna skattade signifikant mera nedstämdhet i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Depression jämfört med icke trötta. Signifikant färre patienter med stroke upplevde trötthet jämfört med övriga patienter. Efter logistisk regression med ålder, skadelokalisation, diagnos, lateralisering och depression i modellen kvarstod endast depression som förklarande variabel till självskattad trötthet.

Slutsats: Studien visade att patienter med posteriora och diffusa skador upplevde mer trötthet än patienter med fronto-subkortikal skadelokalisation och att patienter med stroke var mindre trötta än övriga diagnosgrupper. Regressionsanalys visade dock att depression svarade för den största delen av variansen.

Bakgrund

Trötthet efter förvärvad hjärnskada

Subjektiv trötthet är vanligt förekommande efter förvärvad hjärnskada (Belmont, Agar, Hugeron, Gallais, & Azouvi, 2006; Staub & Bogousslavsky, 2001). Studier visar att mellan ca 30 och 70 % av patienterna med stroke, traumatisk hjärnskada (TBI) och subarachnoidalblödning (SAH) rapporterar långvariga trötthetssymtom (Glader, Stegmayr, & Asplund, 2002; Ingles, Eskes, & Phillips, 1999; Kutlubaev, Barugh, & Mead, 2012; Olver, Ponsford, & Curran, 1996; Schepers, Visser-Meily, Ketelaar, & Lindeman, 2006), trötthetsproblem är vanliga också vid hjärntumör (Asher, Fu, Bailey, & Hughes, 2016). Trötthet är en orsak till reducerad arbets- och aktivitetsförmåga (Belmont et al., 2006; Glader et al., 2002; Johansson & Ronnback, 2012; Olver et al., 1996) och uppfattas av patienter med TBI som ett av de mest handikappande symtomen (Belmont et al., 2006). Långvarig trötthet är vanligt också vid andra sjukdomstillstånd, såväl somatiska som psykiska, exempelvis olika neurologiska sjukdomar, cancer och depression (Staub & Bogousslavsky, 2001). Trötthet är även vanligt förekommande i den friska populationen (Aronson et al., 1999) och det är svårt att dra en gräns mellan normal och patologisk trötthet, även om utsträckning i tid, svårighetsgrad, kopplingen till andra symtom och funktionsnedsättning pekar mot ett patologiskt tillstånd (Staub & Bogousslavsky, 2001).

Demografiska aspekter

Tid sedan skada (Cantor et al., 2008; Ingles et al., 1999; Johansson & Ronnback, 2015; Kutlubaev et al., 2012), utbildningsnivå och ålder (Cantor et al., 2008; Kutlubaev et al., 2012; Lerdal et al., 2009; Stulemeijer et al., 2006) verkar inte ha något tydligt samband med trötthet, vare sig vid TBI, stroke eller SAH. Gällande stroke finns dock studier som pekar på ett samband mellan högre ålder och ökad risk för trötthet (Lerdal et al., 2009). Snaphaan

(Snaphaan, van der Werf, & de Leeuw, 2011) såg i en studie det motsatta förhållandet, dvs en ökad risk för trötthet hos yngre patienter.

Vad gäller kön visar studier att trötthet generellt är vanligare bland kvinnor än män (Lerdal et al., 2009), det finns dock ingen klar koppling mellan kön och trötthet efter stroke (Lerdal et al., 2009), efter TBI (Cantor et al., 2008; Stulemeijer et al., 2006) eller efter SAH (Kutlubaev et al., 2012). Ej heller mellan trötthet och skadans svårighetsgrad vid TBI (Ziino & Ponsford, 2005).

Begreppet trötthet

Ett problem när man studerar trötthet är att det inte finns någon allmänt vedertagen definition av trötthetsbegreppet (Kluger, Krupp, & Enoka, 2013) . Trötthet som objektiva fenomen började studeras under industrialiseringen på 1800-talet, då man av effektivitetsskäl ville hitta en formel för "prestationsminskning vid repetition av fysiska arbetsuppgifter". Under 1900-talet riktades intresset mot "mental trötthet", fokus låg på beslutsfattande och uppmärksamhet, variabler som kunde kvantifieras med olika test. Trötthet som subjektivt fenomen är svårare att definiera och studera; kronisk, oförklarlig trötthetsupplevelse beskrevs under 1800-talet som neurasteni, och definierades negativt som trötthet i frånvaro av sjukliga avvikelser (Staub & Bogousslavsky, 2001).

Chaudhuri och Behan (2000) gör en distinktion mellan "perifer" och "central" trötthet; den perifera tröttheten, som förekommer vid tillstånd som myastenia gravis och metabola myopati, har sitt ursprung i det perifera nervsystemet och kännetecknas av snabb uttrötthet i muskulaturen. Den centrala tröttheten härrör från det centrala nervsystemet (CNS); den har både fysiska och mentala aspekter och definieras som "misslyckande att

initiera och/eller upprätthålla uppmärksamhets- resp. fysiskt krävande uppgifter som förutsätter egen motivation, utan förekomst av muskelsvaghet eller kognitiv nedsättning". Enligt denna uppdelning utgör "mental trötthet" den kognitiva delen av "central trötthet", vid sidan av den fysiska trötthetsdimensionen. Vidare lyfts en motivationell aspekten fram som väsentlig, och central trötthet förstås enligt denna modell alltså som ett multidimensionellt fenomen. Också Staubs och Bougosslavskys (2001) definition av trötthet som en "reversibel minskning eller förlust av förmågor associerade med fysisk eller mental ansträngning, en upplevelse av utmattning som leder till oförmåga eller svårighet att klara rutinartade aktiviteter, vilken ofta uttrycks verbalt som avsaknad av inre driv" omfattar dessa aspekter, med tillägget att det handlar om en subjektiv upplevelse.

Som en konsekvens av bristen på vedertagana definitioner av trötthet har de studier som refereras i detta arbete inte utgått från samma konceptualisering. Det handlar dock i alla fall om hjärnskaderelaterad trötthet, dvs trötthet av central karaktär enligt Chaudhuris och Behans (2000) modell, och det är den benämningen som används.

Orsaker till trötthet efter förvärvad hjärnskada

Fysiologiskt är trötthet i vid bemärkelse kopplad till funktionell organsvikt orsakad av excessiv energikonsumtion (Aaronson et al., 1999). I linje med detta postulerar Copinghypotesen, myntad av van Zomeren (Kohl, Wylie, Genova, Hillary, & Deluca, 2009) att trötthet vid CNS-skada kan förstås i termer av att tankearbete kräver mer ansträngning och resurser av en skadad hjärna än av en oskadad, som compensation för nedsatt uppmärksamhet och processhastighet, och att den därmed fortare trötts ut.

Det retikulära aktiveringssystemet (RAS), som är av väsentlig betydelse för kortikal /prefrontal aktivering och uppmärksamhet, har sin bas i hjärnstammen och retikulära formationen, men inbegriper också hypothalamus, thalamus och de basala ganglierna (Bruno, Cohen, Galski, & Frick, 1994); man kan talat om ett fronto-subkortikalt uppmärksamhetsrelaterat nätverk (Kutlubaev et al., 2012). Enligt Stuss (2011) har den superiora mediala delen av frontalloben särskild betydelse ifråga om mental uttrötthet då den står för för initiering och upprätthållande av responser, med Stuss' terminologi "energization".

Chaudhuri och Behan (2000) lyfter fram betydelsen av störning i de basala gangliernas non-motor-funktion för central trötthet, antingen störningen är strukturell, neurokemisk eller metabol. Texten visar patienter med Parkinsons sjukdom, vid vilken brist på den striatalt reglerade signalsubstansen dopamin föreligger, mycket ofta trötthet. Även vid trötthet post polio och andra postvirala trötthetssyndrom har orsken förslagits vara virusorsakade skador på dopaminbanorna inom det uppåtgående RAS (Chaudhuri & Behan, 2004). De basala ganglierna och dopamin spelar en central roll för inre drive och motivation. CNS-stimulerande droger verkar genom striatal dopaminerg stimulering, och Chaudhuri och Behan (Chaudhuri & Behan, 2000) menar att trötthet uppstår som följd av att reducerad dopamintillgång, och därmed motivationell influens, i det striato-thalamico-kortikala nätverket undertrycker frontal aktivering.

Mot denna bakgrund, med utgångspunkten att lokaliseringen och nätverket, snarare än skadans etiologi, är avgörande för symtombilden, vore ett rimligt antagande att hjärnskadepatienter med skadelokalisation inom den striato- thalamico-kortikala kretsen resp. hjärnstammen, med andra ord inom det "subkortiko-frontala

uppmärksamhetsnätverket” skulle rapportera mer trötthet än patienter med annan skadelokalisation, i.e bakre kortikal. Emellertid har Kohl et al. (2009), baserat på funktionell magnetisk resonansavbildning (fMRI), funnit att superiora parietalkortex tycks vara engagerat på liknande sätt som de subkortikala och frontala regionerna vid kognitivt krävande uppgifter, med förhöjd hjärnaktivitet hos patienter med hjärnskada, vilket är kongruent med Coping-hypotesen. Kohl och medarbetare har därför poängterat att även detta område har en roll i och bör inkluderas i en modell för central trötthet. Vidare har Pardini et al. (2010) i en DTI -studie visat att skador i frontooccipitala förbindelser, parallellt med skador inom det fronto-subkortikal området, tycks ha relevans för upplevd trötthet vid MS.

Resultaten av de studier som gjorts kring skadelokalisationens betydelse för trötthet hos strokepatienter är inte samstämmiga; i många fall har man inte kunnat visa på någon koppling mellan lokalisation och trötthet (Lerdal et al., 2009), medan andra studier påvisat ökad förekomst av trötthet vid subkortikal skada (basala ganglier, capsula interna, corona radiata samt infratentoriellt; hjärnstam och lillhjärna) (Tang et al., 2014; Tang et al., 2010; Wei et al., 2016). I en studie med strokepatienter (Staub & Bogousslavsky, 2001) kunde man se trenden att trötthetsskattning blev högre ju längre ned skadan satt; minst trötta var således de med kortikal skada, mest trötta de med hjärnstamsskada medan patienter med subkortikala skador placerade sig däremellan.

Ifråga om TBI och hjärntumör är denna frågeställning inte studerad på samma sätt; då det gäller TBI är en trolig orsak att skadeutbredningen ofta är mer diffus än vid stroke.

Frontalloberna är dock ofta engagerade vid TBI (Bigler, 2001), vilket innebär påverkan inom den striato-thalamic-kortikal kretsen, och Nordin et al. (2016) har påvisat en koppling

mellan nedsatt konnektivitet i frontala strukturer och självskattad trötthet hos patienter med lätt TBI. De diffusa axonala skador som är vanliga vid måttlig till svår TBI (Bigler, 2001) engagerar naturligt också detta nätverk.

Trötthet efter förvärvad hjärnskada och depression

Många studier har visat på ett starkt samband mellan medicinskt oförklarad trötthet och depression (Arnold, 2008). Arnold (2008) pekar på de konceptuella likheterna mellan depression och trötthet och betonar att båda tillstånden inkluderar såväl fysiska som kognitiva och emotionella symtom; tydliga exempel är koncentrationssvårigheter och brist på energi som kännetecknar trötthet men också räknas till symtomen vid egentlig depressionsepisod enligt DSM IV (Frances, 1994). Det faktum att symtombilden vid de båda tillstånden överlappar varandra kan göra det svårt att differentiera mellan dem.

Att trötthet efter stroke, TBI och hjärntumör och depression/depressionssymtom ofta förekommer parallellt är väl dokumenterat (Asher et al., 2016; Glader et al., 2002; Lerdal et al., 2009; Schepers et al., 2006; Ziino & Ponsford, 2005). Flera studier visar dock att det inte handlar om samma fenomen då trötthet efter stroke såväl som efter TBI (Cantor et al., 2008; Glader et al., 2002; Ingles et al., 1999; Schepers et al., 2006; Ziino & Ponsford, 2005) kan förekomma oberoende av depression; trötta patienter är inte alltid deprimerade (Johansson, Starmark, Berglund, Rodholm, & Ronnback, 2010). Också det faktum att trötthetssymtom vid depression tenderar vara resistent mot antidepressiv medicinering skulle kunna indikera att etiologin bakom trötthet är en annan än för andra depressionsuttryck (Arnold, 2008).

Att mäta trötthet

I brist på biologiska specifika trötthetsmarkörer (Belmont et al., 2006) kan trötthet som ett objektivi fenomen mätas med olika typer av performancetest. Dessa kan vara utformade i

syfte att fånga perifer, fysisk/motorisk, trötthet och utgå från den fysiologiska definitionen av trötthetsbegreppet, eller vara centralt/kognitivt orienterade och vara konstruerade att fånga kognitiv processhastighet och uthållighet (Lerdal et al., 2009). Kluger et al. (2013) talar i detta sammanhang om "performance fatigability", uttröttbarhet, vilken skiljer sig från trötthet som subjektiv upplevelse.

Subjektiv trötthetsupplevelse är, liksom smärtupplevelse eller depression och ångest, svår att mäta på annat sätt än med självrapportering av symtom, och det existerar också ett antal skalor för ändamålet, exempelvis The Fatigue Severity Scale (FSS), The fatigue impact scale och Short Form-36 (SF-36) (Dittner, Wessely, & Brown, 2004). Skalorna kan vara i 1-itemformat, som en 10 millimeters visuell analogskala, eller omfatta flera frågor. De kan vidare vara konstruerade att mäta en eller flera dimensioner av trötthet, såsom koncentration och motivation eller affektiva och somatiska aspekter av trötthetsupplevelse (Lerdal et al., 2009). Endimensionella skalor är ofta relativt korta, vilket gör dem lättanvända både för patienten och administratören, och lämpar sig därför väl som screeninginstrument. Multidimensionella skalor är längre och kan ge mer utförlig information, kvalitativt och kvantitativt. Detta gör dem lämpliga för förståelse av specifika delaspekter av trötthetsfenomenet. En nackdel med multidimensionella frågeformulär är dock att omfattningen gör dem krävande att besvara för trötta patienter (Dittner et al., 2004).

Jämförelse mellan skattningar med olika instrument kompliceras av att olika skalor mäter skilda aspekter av trötthet beroende av hur konstruktören konceptualiserat trötthetsbegreppet. Värt att notera är också att enskilda skalor ofta utvecklats för att mäta

trötthet hos en specifik diagnosgrupp och att de därmed inte självklart kan användas för trötthetsskattning hos andra grupper (Dittner et al., 2004)

Objektiva och subjektiva trötthetsmått har som regel låg samstämmighet (Kluger et al., 2013; Leavitt & DeLuca, 2010; Moller, Nygren de Boussard, Oldenburg, & Bartfai, 2014), det finns dock studier som visar samband mellan självskattad trötthet och kognitiva variabler som uppmärksamhet och processhastighet (Johansson, Berglund, & Ronnback, 2009).

Mental Fatigue Scale (MFS)

MFS är en multidimensionell skala utformad att fånga "mental trötthet" hos olika patientgrupper med CNS-sjukdom eller skada (Johansson et al., 2010). I Sverige är MFS ett ofta använt instrument och det har sedan 2011 regelmässigt använts för trötthetsskattning vid den för studien aktuella kliniken.

Skattningsskalan är en anpassning av ett instrument utformat av Rödholm et al. (Rodholm, Starmark, Svensson, & Von Essen, 2001) och baseras teoretiskt på Lindqvists och Malmgrens (1993) beskrivning av ett astenoemotionellt syndrom inom ramen för ett diagnossystem för organisk psykiatri. Systemet är baserat på en psykofysiologisk teori som utgår från att hjärnan reagerar på ett begränsat antal sätt vid skada. Reaktionerna kan kategoriseras i sex olika syndrom varav det astenoemotionella är det vanligaste. Syndromet karakteriseras av koncentrations- och minnessvårigheter, ökad mental uttrötthet, irritabilitet och emotionell instabilitet, och i mer uttalade former, ljus- och ljudkänslighet samt tanketröghet (Rodholm et al., 2001).

Syfte och frågeställningar

MFS har hittills inte använts för att undersöka relationen mellan trötthet och lokalisation av hjärnskada, och det är av teoretiskt, men också av kliniskt intresse – som en möjlig väg för

identifiering av patienter med särskild risk för trötthetsproblematik – att studera om ett sådant samband finns. En sekundär frågeställning handlar om relationen mellan dignos och trötthet. Då sambandet mellan trötthet och depression är välbelagt är det vidare av relevans att utreda hur depressions- och trötthetsskattning förhåller sig till varandra i materialet.

Metod

Deltagare

Den större svenska rehabklinik där studien genomfördes tar emot patienter i åldrarna 18-65 år med medelsvår till svår förvärvad hjärnskada för bedömning och behandling. Samtliga patienter med diagnoserna stroke, subarachnoidalblödning, traumatisk hjärnskada (TBI) och hjärntumör som genomgick multidisciplinär teambedömning vid en av klinikens hjärnskadeenheter under september-juni 2011/ 2012, och som fyllt i MFS i samband med denna, inkluderades i studien. Sextioen patienter, 27 kvinnor och 34 män, mellan 19-65 år (medel 48 +/- 13 år) uppfyllde kriteriet och inkluderades. För demografiska data se Tabell 1. Exklusionskriterium för deltagande var att MFS-data saknades. Tjugotvå patienter som genomgått teambedömning under den aktuella perioden exkluderades av detta skäl. Orsakerna till att MFS-data ej fanns tillgängliga var följande: bristande svenskkunskaper eller afasi (n=5), ingen sedvanlig neuropsykologisk utredning gjordes under bedömningsperioden (n=5), pappersformuläret hade förkommit (n=5), utredningsresultaten bedömdes ej tillförlitliga då patienten föll ut i simuleringstest (n=1) samt oklar orsak (n=6). För demografiska data se Tabell 1.

Tabell 1. Demografiska data för hela populationen. Chi2 test samt Kruskal Wallis test. Median och (range) anges.

	Inkluderade n=61	Exkluderade n=22	p-värde
Man / kvinna	34 (56%) / 27 (44%)	17 (77%) / 5 (23%)	n.s
ålder	m=48 (19-65)	m=47 (22-68)	n.s
utbildning			n.s
• grundskola	11 (18%)	2 (10%)	
• praktiskt gymnasium	18 (30%)	4 (20%)	
• teoretiskt gymnasium	9 (15%)	3 (14%)	
• högskola	23 (38%)	11 (50%)	

Mätinstrument

Mental fatigue scale (MFS)

Trötthetsupplevelse mättes med MFS. Skalan består av 15 aktivitetsbaserade frågor som inkluderar affektiva, kognitiva och sensoriska symtom, sömn och variation över dygnet.

Fråga nr 15, om dygnsvariation, analyseras separat. Frågorna skattas på en 7-gradig skala utifrån intensitet, frekvens och duration, där högre poäng betyder svårare symtom. Varje item skattas mellan 0 och 3, med möjlighet att skatta mellan två skalsteg; 0 motsvarar normal funktion, 1 indikerar problem, 2 ett uttalat symtom och 3 maximal symtomnivå.

Skalan mäter trötthet mellan 0 och 42 p, med ett kliniskt gränsvärde vid 10,5 p (Johansson & Rönnbäck, 2014). Frågorna har visats ha hög intern konsistens (Cronbachs alpha 0,94) , och samtliga items har påvisats korrelera signifikant med varandra (Johansson et al., 2010).

Vidare har en signifikant skillnad i summapoäng setts jämfört med friska kontroller, medan

patienter med stroke och TBI skattat likvärdigt (Johansson et al., 2010). Instrumentet har i huvudsak använts för att studera mental trötthet hos grupper med TBI resp. stroke (Johansson et al., 2009; Johansson & Ronnback, 2012).

I den aktuella studien analyserades MFS både som dikotom (>10 p) och som kontinuerlig variabel.

Skalan liknar till sin konstruktion Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) (Asberg, Montgomery, Perris, Schalling, & Sedvall, 1978), ett instrument utformat att mäta förändringar i psykopatologiska symtom över tid. Fyra items, "koncentrationssvårigheter", "brist på initiativ", "irritabilitet" samt "minskad sömn" överlappar och är identiska i båda skalorna (Johansson & Rönnbäck, 2014). En analys av de båda skalornas interna struktur gav fem komponenter med eigenvalue >1, där i MFS ingående items huvudsakligen återfanns inom samma komponent, inklusive överlappande items "initiativlöshet" och "koncentrationssvårigheter". Övriga överlappande items, i.e. "irritabilitet" och "minskad sömn" föll däremot inom andra komponenter, liksom item "ökad sömn" (Johansson & Rönnbäck, 2014).

Utifrån denna analys och med syftet att få ett trötthetsmått utan psykopatologiska confounders prövades i denna studie också ett separat "core fatigue"-mått, då endast som kontinuerlig variabel, där items "irritabilitet", "ökad sömn", resp. "minskad sömn" utslöts vid summapoäng-beräkningen.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Depressionssymtom mättes med Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983). HADS är ett självskattningsformulär som omfattar 14 items uppdelade i två subskalor, en för ångest och en för depression. Varje item skattas på en fyrgradig skala (0-3) där 0 motsvarar ingen förekomst av symtomet och 3 höggradig förekomst. Båda subskalorna

skattas mellan 0 och 21 p, med ett kliniskt gränsvärde vid 8-10 p, där skattning mellan 8 och 10 p ger misstanke om förekomst av ångest resp. depressionstillstånd medan skattning över 10 p än tydligare indikerar förekomst av sådant. HADS konstruerades ursprungligen i syfte att identifiera ångest och depression bland somatiskt sjuka patienter i sjukhusförlagd öppenvård. Somatiska symtom kopplade till ångest och depression, bl a trötthet, exkluderades för att undvika sammanblandning med fysiska sjukdomsyttringar. Likaså exkluderades symtom relaterade till svår psykisk sjukdom då sådana är sällsynta på icke psykiatriska kliniker. HADS har visat sig vara ett valitt och reliabelt instrument för identifiering av ångest- och depressionstillstånd också i andra patientpopulationer och generellt i befolkningen (Bjelland, Dahl, Haug, & Neckelmann, 2002). Poäng över 7 på vardera skalan har klinisk relevans (Ponsford, Schonberger, & Rajaratnam, 2015) och valdes som cut off-gräns för depression i beräkningarna.

Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)

GOS (Jennett & Bond, 1975) är en ofta använd 5-gradig skala, utformad för att fånga utgången efter hjärnskada och inkluderar såväl fysiska som kognitiva och emotionella följdverkningsaspekter. Skalan återspeglar oförmåga/ handikapp snarare än ren funktionsnedsättning. Klassificeringen sker utifrån en strukturerad intervju. Den utvidgade versionen av GOS, GOS Extended, har 8 skalsteg och differentierar mellan de tre övre kategorierna i GOS; 1 motsvarar "död" och 8 "god återhämtning".

Procedur

MFS, HADS samt GOSE administrerades enligt gängse ordning av psykolog resp. läkare under en två veckors teambedömningsfas.

Deltagarna klassificerades i tre skadelokalisationskategorier baserat på Magnetisk Resonans Tomografi (MRT)- eller Datortomografi (CT) -fynd: Grupp 1 omfattade dem med skador i

frontala, subkortikala- och hjärnstamsstrukturer, med eller utan posterioert engagemang, grupp 2 dem med renodlat posteriora skador och grupp 3 dem med diffusa/oklara skador.

Statistik/dataanalys

En signifikansnivå på 0,05 tillämpades (två-svansat). Statistiska metoder: Chi², Fisher Exact test, Kruskal-Wallis test, Spearman's rank correlation och Logistisk regression (forward stepwise). Då studien är explorativ har inga Bonferroni-korrekationer gjorts. Data hanterades i IBM SPSS Statistics 23.

Etik

Deltagande i studien bedömdes inte förenat med några risker då data enbart hämtades ur tidigare journalförd utredning och då uppgifterna inte kan knytas till person. Studien är godkänd av regionala etikprövningsnämnden i Stockholm (diarienummer 2016/408-32).

Resultat

Beskrivning av populationen

Det fanns ingen signifikant skillnad mellan inkluderade och exkluderade patienter avseende ålder, kön och utbildningsnivå (Tabell 1). Majoriteten av patienterna som inkluderades i studien hade måttliga till svåra hjärnskador. För kliniska data hänvisas till tabell 2.

Tabell 2. Kliniska data, median och (range) för hela populationen.

Inkluderade n=61	
diagnos	
• Stroke	33 (54%)
• TBI	17 (28%)
• Övrigt (Tumör, SAH)	11 (19%)
lateralisering	
• oklar	5 (8%)
• vänster	28 (46%)
• höger	18 (30%)
• bilateral	10 (16%)
Latens (månader)	m=5 (2-62)
GOSE	m=5 (4-7)
• GOSE=4	3 (5%)
• GOSE=5	33 (54%)
• GOSE=6	23 (38%)
• GOSE=7	2 (3%)
MFS	m=13,5 (2-31)
HAD D	m=5 (0-15)

GOSE= Glasgow Outcome Scale Extended, MFS=Mental Fatigue Scale, HAD Å=Hospital Anxiety and Depression Scale, Ångestskalan, HAD D= Hospital Anxiety and Depression Scale, Depressionsskalan.

Beskrivning av mental trötthet i hela gruppen

Fyrtioen patienter (67%) uppfyllde kriteriet trötthet (MFS \geq 10,5) medan 20 patienter inte upplevde sig trötta. Inget samband sågs avseende kön, utbildningsnivå, GOSE nivå, lateralisering eller latens mellan de patienter som skattade trötthet och de som inte upplevde sig trötta. De trötta patienterna var dock yngre ($p=.049$) och trötta patienter var

signifikant mer nedstämda ($p=.000$, HADS depression) jämfört med de icke trötta. Ålder korrelerade även negativt med trötthet mätt som kontinuerlig variabel ($r = -.291$, $p = .023$).

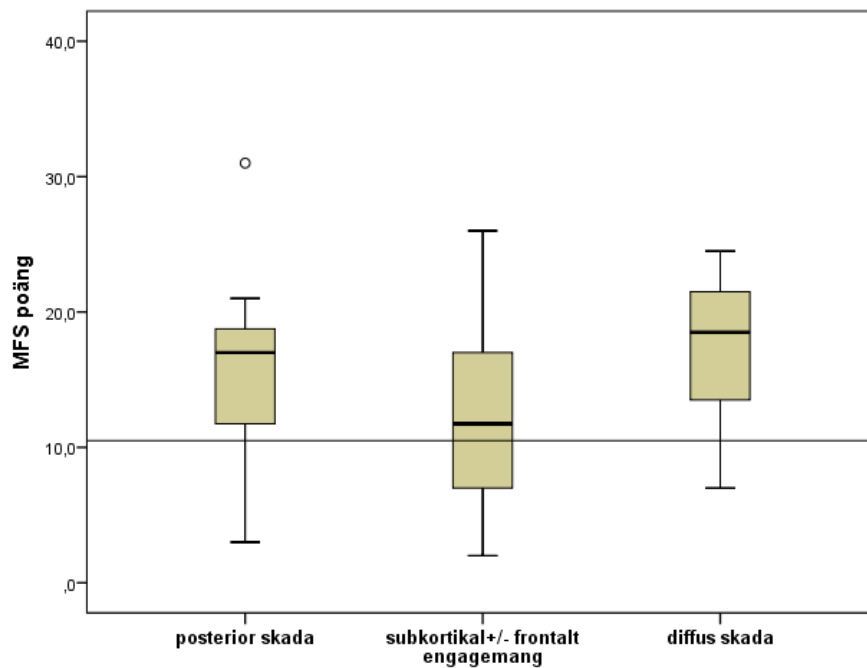
Samband mellan självskattad trötthet och skadelokalisation

Det fanns en signifikant skillnad i grad av trötthet beroende på skadelokalisation ($p=.035$) då måttet användes som kontinuerlig variabel. Patienter med posteriora och diffusa skador skattade högre grad av trötthet jämfört med patienterna med subkortikala/frontala skador (se Fig. 1). Då måttet var dikotomiserat fann man dock ingen skillnad mellan grupperna ($p = .167$). De olika skadelokalisationsgrupperna skilde sig i inte åt i fråga om andra variabler (Tabell 3).

Tabell 3. Demografiska och kliniska data relaterade till skadelokalisation, median (range). Chi2 test / Fischers exakt test samt Kruskal Wallis test för oberoende grupper användes för gruppjämförelse.

	Frontal+/- subkortikal lokalisering n=38	Kortikal posterior lokalisering n=12	Diffus/oklar lokalisering n=11	p-värde
kön				.888
Man/ kvinna	22 (58%)/16 (42%)	6 (50%)/6 (50%)	6 (54%)/5 (46%)	
ålder	m=52,5 (19-65)	m=45 (26-63)	m=45 (21-62)	.435
utbildning				.452
grundskola	9 (24%)	0	2 (18%)	
praktiskt gymnasium	9 (24%)	5 (42%)	4 (36%)	
teoretiskt gymnasium	6 (16%)	1 (8%)	2 (18%)	
högskola	14 (37%)	6 (50%)	3 (27%)	
diagnos				.328
• stroke	23 (60%)	7 (58%)	3 (27%)	
• TBI	10 (26%)	2 (17%)	5 (46%)	
• övrigt	5 (13%)	3 (25%)	3 (27%)	
lateralisering				
• oklar	0	0	5 (46%)	
• vänster	17 (45%)	7 (58%)	4 (36%)	
• höger	11 (29%)	5 (42%)	2 (18%)	
• bilateral	10 (26%)	0	0	
Latens (månader)	m=4 (2-30)	m=4,5 (2-24)	m=7 (3-62)	.302
GOSE	m=5 (4-6)	m=5 (5-7)	m=6 (5-6)	.576
GOSE=4	3 (8%)	0	0	
GOSE=5	20 (53%)	8 (67%)	5 (46%)	
GOSE=6	15 (40%)	2 (17%)	6 (54%)	
GOSE=7	0	2 (17%)	0	
MFS kontinuerlig	m=12 (2-26)	m=17 (3-31)	m=18,5 (7-24,5)	.035
MFS kategorisk (trött/ej trött)	22/16	10/2	9/2	.167
Core fatigue	m=10.0	m=14.75	m=15.5	.037
HAD D kontinuerlig	m=4 (0-15)	m=6 (2-11)	m=8 (8-15)	.131

GOSE= Glasgow Outcome Scale Extended, MFS=Mental Fatigue Scale, HAD Å=Hospital Anxiety and Depression Scale, Ångestskalan, HAD D= Hospital Anxiety and Depression Scale, Depressionsskalan.



Figur 1. Jämförelse av skattade poäng i Mental Fatigue Scale (MFS) mellan olika skadelokaler.

Samband självskattad trötthet och skadeorsak

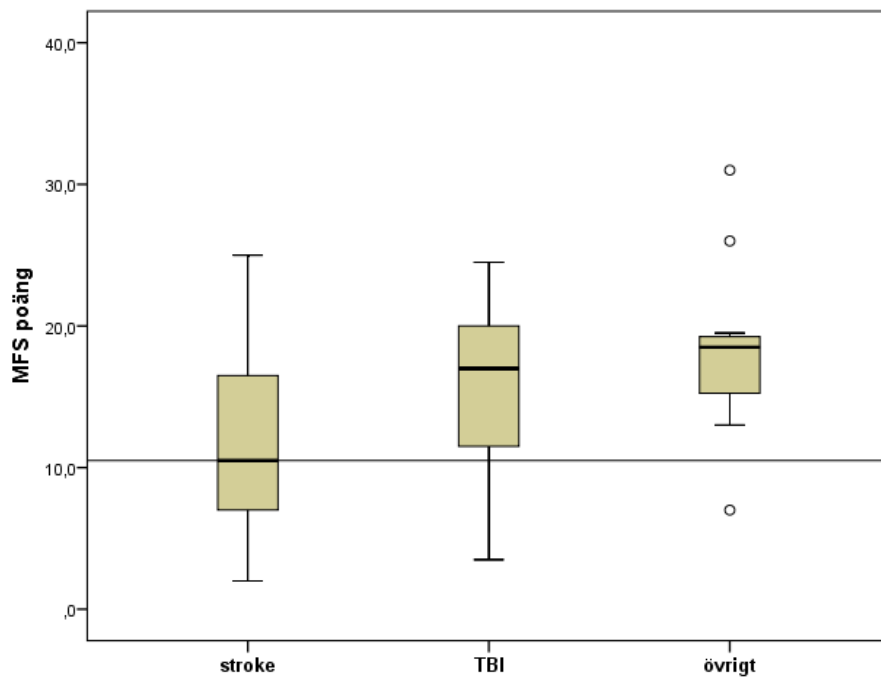
Det fanns en signifikant skillnad i grad av trötthet beroende av skadeorsak både då trötthetsmättet (MFS) användes som kontinuerlig och som kategorisk variabel (Tabell 4).

Patienter med stroke var mindre trötta än patienter med TBI eller annan diagnos (Tabell 4 och Fig. 2). Det var ingen signifikant skillnad i GOSE, latens och ålder mellan diagnosgrupperna, men en tendens till att patienterna med TBI var yngre och mera deprimerade (Tabell 4)

Tabell 4. Demografiska och kliniska data relaterade till diagnos, median och (ange). Chi2 test / Fischers exakt test samt Kruskal Wallis test för oberoende grupper användes för gruppjämförelse.

	Stroke n=33	TBI n= 17	Övrigt n=11	p-värde
kön				.068
Man / kvinna	22 (67%) / 11(33%)	9 (53%) / 8 (47 %)	3 (27%)/ 8 (73 %)	
ålder	m=53 (21-65)	m=40 (19-65)	m=52 (36-65)	.073
utbildning				.580
grundskola	7 (21 %)	3 (18 %)	1 (9 %)	
praktiskt gymnasium	8 (24%)	7 (41%)	3 (27 %)	
teoretiskt gymnasium	5 (15%)	2 (12 %)	2 (18%)	
högskola	13 (39 %)	5 (29 %)	5 (46 %)	
lokalisering				.294
• kortikal+/- subkortikal	23(70%)	10 (59%)	5 (46%)	
• posterior	7(21%)	2 (12%)	3 (27 %)	
• diffus	3(9%)	5 (29%)	3 (27%)	
lateralisering				
• oklar	0	4 (24%)	1 (9 %)	
• vänster	22 (67 %)	4 (24 %)	2 (18%)	
• höger	10 (30 %)	2 (12%)	6 (55 %)	
• bilateral	1 (3 %)	7 (41 %)	2 (18%)	
Latens (månader)	m=4 (2 -30)	m=6,0 (3-62)	m=5 (3 - 15)	.316
GOSE	m=5 (4-7)	m=5 (4-7)	m=5 (5-6)	.857
GOSE=4	2 (6 %)	1 (6%)	0	
GOSE=5	16(49 %)	10 (59%)	7 (64 %)	
GOSE=6	14 (42 %)	5 (29%)	4 (36 %)	
GOSE=7	1 (3 %)	1 (6%)	0	
MFS kontinuerlig	m=10,5 (2-25)	m=17(3,5 -24,5)	m=18,5 (7-31)	.004
MFS kategorisk (trött/ej trött)	17/16	14/3	10/1	.016
Core fatigue	m=8.5	m=14.5	m=15.5	.007
HAD D kontinuerlig	m=4 (0 -15)	m=7,0(0 -11)	m=6 (2- 13)	.077

GOSE= Glasgow Outcome Scale Extended, MFS=Mental Fatigue Scale, HAD Å=Hospital Anxiety and Depression Scale, Ångestskalan, HAD D= Hospital Anxiety and Depression Scale, Depressionsskalan.



Figur 2. Jämförelse av skattade poäng i Mental Fatigue Scale (MFS) mellan olika diagnosgrupper (n=61).

Samband självskattad trötthet och depression

Arton patienter (29,5%) uppfyllde kriteriet för depression (för en patient saknades data för depression). Det fanns ett signifikant samband mellan depression och självskattad mental trötthet, ($r=.715$, $p = .000$). Sambandet kvarstod även med den reducerade "core fatigue"-versionen av MFS ($r=.654$, $p=.000$).

Det fanns ingen korrelation mellan grad av depression (HADS D som kontinuerlig variabel) och hjärnskadans svårighetsgrad eller tid sedan skada. Dock fanns en tendens att yngre patienter skattade högre grad av depression ($r = -.253$, $p = .05$).

Eftersom flera faktorer samvarierade med trötthet gjordes en logistisk regression med ålder, skadelokalisation, diagnos, lateralisering samt skattning av depression, som kontinuerlig variabel, i modellen, som enligt Nagelkerke N Square (0.545) var acceptabel. Efter logistisk

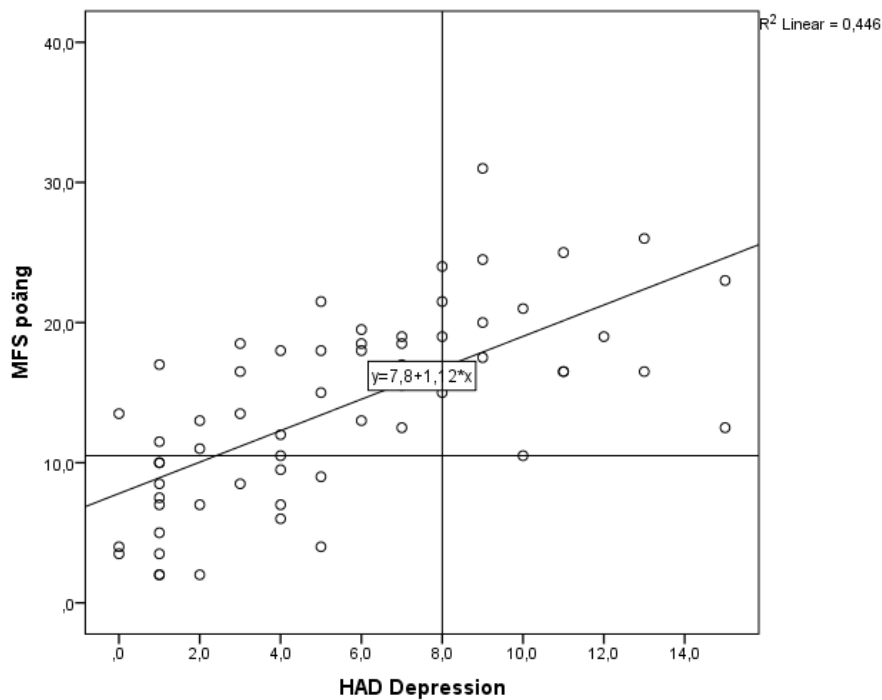
regression kvarstod endast depression som förklarande variabel till självskattad mental trötthet (tabell 5).

Tabell 5. Slutresultat av logistisk regressionsanalys (stepwise forward) av trötthet (MFS) och variablerna ålder, skadelokalisation, diagnos, lateralisering och depression (HADS D kontinuerlig variabel) inkluderade i modellen.

	Odds ratio	95% konf intervall för OR [lägre övre]	Wald Chi ²	df	p- värde
HAD D	1.898	[1.351 2.666]	13.667	1	.000
Constant	.171		7.464	1	.006

Post hoc analys avseende depression

Av kliniskt intresse undersöktes fördelningen av trötthet och depression. Samtliga patienter som var deprimerade (HADS \geq 8) var trötta men mer än hälften (56%) av de trötta patienterna var inte deprimerade (Fig 3).



Figur 3. Scatterplot: Skattad poäng i Mental Fatigue Scale (MFS) och skattad poäng i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Depressionskalan (n=61).

Det fanns ingen skillnad i ålder, kön, latens mellan skada och rehabilitering, skadelokalisation eller skadeorsak i gruppen som upplevde sig mentalt trött men inte deprimerad jämfört med de som var trötta och deprimerade.

Diskussion

Studien visade att patienter med renodlat posteriora respektive diffusa skador skattade mer trötthet än patienter med frontala och subkortikala skador. Teorin om betydelsen av störning inom ett mer eller mindre avgränsat subkortikalt/frontalt nätverk som avgörande för trötthetsupplevelse fick därmed inte stöd i studien, vilket ligger i linje med utfallet i flera tidigare studier (Lerdal et al., 2009) där man inte sett någon koppling mellan trötthet och skadelokalisation, inklusive Kohls et al. (2009) och Pardinis et al. (2010) fynd som pekat på

att även andra regioner, såsom delar av parietal- resp. occipitalloben, skulle kunna ha betydelse för trötthet.

Det faktum att patienter med posteriora och diffusa skador tvärtom rapporterade mer trötthet är svårare att förklara teoretiskt, åtminstone ur ett neuroanatomiskt perspektiv. Då det gäller de diffusa skadorna är en möjlig tolkning att dessa är utbredda och på olika sätt stör uppmärksamhetsrelaterade nätverk. Lägre grad av rapporterad trötthet hos frontalt skadade patienter, å andra sidan, skulle eventuellt kunna tänkas bero på skaderelaterad brist på självinsikt med underskattande av trötthet. Det ska emellertid observeras att den signifikanta skillnaden endast sågs då trötthetsmättet, MFS, användes som kontinuerlig variabel, inte då måttet var dikotomiserat. Vidare ska poängteras att MFS är ett kliniskt instrument, ursprungligen baserat på en organisk-psykiatrisk teori (Lindqvist & Malmgren, 1993), som inte primärt utgår från ett anatomiskt eller funktionsperspektiv.

Studien visade ett signifikant samband mellan självupplevd trötthet och skadeorsak, så att patienter med stroke skattade mindre trötthet än de med TBI eller annan diagnos.

Diagnosgrupperna skilde sig inte avseende grad av sequelae mätt med GOSE, tid sedan skada eller skadelokalisation, däremot tenderade patienterna med TBI att vara yngre och mer deprimerade än övriga. Sett till hela gruppen fanns också ett signifikant negativt samband mellan ålder och upplevd trötthet. Ålder har i tidigare studier oftast inte visats ha något samband med trötthet, vare sig vid stroke, TBI eller SAH, detta gäller även studier med MFS som trötthetsmått (Johansson & Rönnbäck, 2014). I de fall ålder givit utslag har associationen gått åt andra hållet, så att högre ålder givit ökad förekomst av trötthet. Dock såg Snaphaan et al. (2011) ökad risk för trötthet hos yngre strokepatienter, och man kan

spekulera kring om höga krav på funktion och aktivitet hos yngre personer eventuellt gör dem mer sårbara för trötthet.

Att strokepatienter skulle vara mindre trötta än övriga diagnosgrupper, inklusive TBI, vilket denna studie alltså pekar på, har så vitt känt, inte konstaterats tidigare. Skillnader i trötthetsnivå mellan olika diagnosgrupper är inte väl studerad, vilket förklaras av att man i forskningsstudier vanligen fokuserar på en specifik diagnosgrupp. Bidragande är sannolikt också det faktum att en allmänt vedertagen definition av trötthetsbegreppet saknas.

Johansson et al. (2010) jämförde emellertid olika grupper vid utprovningen av MFS, och fann då ingen signifikant skillnad i summapoäng mellan stroke- och TBI-grupperna. En tänkbar förklaring till den skillnad som ses i förevarande studie skulle kunna vara av vårdlogistisk karaktär, så att strokepatienter, oavsett besvär, möjligen med större automatik och i ett tidigare skede kommer till rehabkliniken för bedömning än patienter med andra diagnoser, som kanske tenderar att remitteras först om de har uttalade symtom, t ex i form av trötthet. Resultaten visade inte några signifikanta skillnader avseende tid sedan skada mellan grupperna, numerärt kan dock konstateras att medianen för latens mellan skada och teambedömning på rehabkliniken var fyra månader för stroke-patienterna och sex månader för patienterna med TBI. En annan hypotes skulle kunna vara att de traumatiska skadorna till sin karaktär är mer utbredda än de strokeorskade, med diffusa axonala skador som kan tänkas störa trötthetsrelaterade nätverk. Detta förklarar dock inte det faktum att också den övriga gruppen (SAH och tumör) rapporterade mer trötthet än strokepatienterna. För att nå större klarhet beträffande förekomst av och orsak till eventuella skillnader i trötthet mellan diagnosgrupper skulle fler och mer omfattande jämförande studier behöva genomföras, vilka med fördel skulle inkludera neuropsykologiska mått för ökad möjlighet till förståelse för

kopplingen mellan uppmärksamhetsstörning och trötthet, något som inte undersökts i detta arbete.

Studien visade ett mycket tydligt samband mellan självskattad trötthet och nivå av depressionssymtom, vilket sedan tidigare är väl belagt i litteraturen (Asher et al., 2016; Lerdal et al., 2009; Ziino & Ponsford, 2005). Det faktum att depression föll ut som enda förklarande variabel till trötthet vid logistisk regressionsanalys styrker kopplingen ytterligare. Det starka sambandet kvarstod även då "core fatigue"-mättet användes, dvs då de items som i Johanssons och Rönnbäcks (2014) komponentanalys av MFS och CPRS visats vara relaterade till ångest/ depression, räknats bort. Detta indikerar att sambandet inte är avhängigt enstaka "confounding variables" ; i det här fallet psykiatriska items i trötthetsformuläret.

Trots det starka sambandet mellan trötthet och depressionssymtom visade post hoc-analysen att trötthet och depression inte nödvändigtvis följs åt; mer än hälften av de mentalt trötta patienterna uppfyllde inte depressionskriteriet. Detta fynd ligger i linje med resultaten av tidigare studier (Ingles et al., 1999; Johansson et al., 2010; Ziino & Ponsford, 2005) och ger stöd åt uppfattningen att trötthet och depression bör betraktas som separata fenomen.

Däremot var samtliga patienter som var deprimerade också trötta, vilket skulle kunna tolkas antingen som att hjärnskaderelaterad depression kan vara en riskfaktor för trötthet, men också tvärtom, som att hjärnskaderelaterad trötthet är en riskfaktor för depression.

Angeläget att poängtera är att det här, både då det gäller trötthet och nedstämdhet, handlar om självskattade symtom, och att skattning över gränsvärdet i HADS D inte nödvändigtvis innebär förekomst av klinisk depression. En tänkbar delförklaring till den höga

samvariationen i måtten skulle kunna vara "skattningsstil", dvs generell tendens hos individer att skatta lågt eller högt i självskattningsformulär.

Vidare analys av vad som skiljer trötta deprimerade patienter från trötta icke deprimerade är av kliniskt intresse då det kan vara vägledande för behandlingsval/metod, och är en frågeställning för en framtida studie.

En metodologisk svårighet i studien gällde uppdelningen i skadelokalisationsgrupper. I många fall var skadorna inte avgränsade till ett område; frontalt, subkortikalt eller posterioert, utan hade en utbredning inom flera av dem. Vidare var antalet patienter där skadebilden var oklar och inte gick att tydligt lokalisera relativt stort. Utifrån det begränsade deltagarantalet och utifrån teorin om betydelsen av ett subkortiko-frontalt nätverk för trötthetsupplevelse valdes en uppdelning där samtliga deltagare med verifierbara skador subkortikalt, frontalt eller i kombination och med eller utan posterioert engagemang, sorterades i en och samma grupp. Som konsekvens blev denna grupp betydligt större än gruppen med renodlat posterior skadebild.

En annan metodologisk fråga värd att lyfta gäller relevansen i att använda sig av cut off-värden i analyserna då, vilket framgår av figur 3, några "naturliga" cut off-gränser för HADS D och MFS inte fanns i materialet.

Man kan vidare, utifrån kunskapen om betydelsen av konnektiviteten i kortikala nätverk för hjärnfunktion, ifrågasätta metoden att utgå från en uppdelning av hjärnan i separata anatomiska delstrukturer för att fånga ett komplext fenomen som trötthet. En mer

framkomlig väg kan vara att studera kopplingen mellan funktionella nätverk och trötthet med hjälp av fMRI (Dobryakova, DeLuca, Genova, & Wylie, 2013).

Avslutningsvis ett par reflektioner kring trötthetsskattningsskalan, MFS, som användes i studien. Den första gäller namnet på skattningsskalan och ledet "mental", som ligger väl i linje med att skalan ursprungligen är baserad på en organpsykiatrisk teori (Lindqvist & Malmgren, 1993) där kognitiva och emotionella aspekter naturligt har en framträdande plats. Utifrån det faktum att skalan har bredden att utöver en kognitiv, en emotionell och en sensorisk dimension också inkludera den fysiska trötthetsupplevelsen (item nr 1) skulle man emellertid kunna diskutera om inte "central" fatigue scale, utifrån Chaudhuris och Behans (2000) konceptualisering, vore en terminologiskt mer rättvisande benämning.

Den andra reflektionen gäller skalans relativt stora omfång ställt mot det faktum att samtliga ingående items i skalan tidigare visats korrelera signifikant med varandra (Johansson et al., 2010). Också i den aktuella studien sågs som regel tydlig samvariation mellan frågorna, och man kan ifrågasätta värdet av det stora antalet items . Ett mindre omfattande frågebatteri skulle naturligt vara mindre ansträngande för trötta patienter att fylla i och skulle sannolikt inte minska instrumentets validitet och informationsvärde.

Referenser

- Aaronson, L. S., Teel, C. S., Cassmeyer, V., Neuberger, G. B., Pallikkathayil, L., Pierce, J., . . . Wingate, A. (1999). Defining and measuring fatigue. *Image J Nurs Sch*, 31(1), 45-50.
- Arnold, L. M. (2008). Understanding fatigue in major depressive disorder and other medical disorders. *Psychosomatics*, 49(3), 185-190. doi:10.1176/appi.psy.49.3.185
- Asberg, M., Montgomery, S. A., Perris, C., Schalling, D., & Sedvall, G. (1978). A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(271), 5-27.
- Asher, A., Fu, J. B., Bailey, C., & Hughes, J. K. (2016). Fatigue among patients with brain tumors. *CNS Oncol*, 5(2), 91-100. doi:10.2217/cns-2015-0008
- Belmont, A., Agar, N., Hugeron, C., Gallais, B., & Azouvi, P. (2006). Fatigue and traumatic brain injury. *Ann Readapt Med Phys*, 49(6), 283-288, 370-284. doi:10.1016/j.annrmp.2006.04.017
- Bigler, E. D. (2001). Distinguished Neuropsychologist Award Lecture 1999. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol*, 16(2), 95-131.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*, 52(2), 69-77.
- Bruno, R. L., Cohen, J. M., Galski, T., & Frick, N. M. (1994). The neuroanatomy of post-polio fatigue. *Arch Phys Med Rehabil*, 75(5), 498-504.
- Cantor, J. B., Ashman, T., Gordon, W., Ginsberg, A., Engmann, C., Egan, M., . . . Flanagan, S. (2008). Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *J Head Trauma Rehabil*, 23(1), 41-51. doi:10.1097/01.HTR.0000308720.70288.af
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2000). Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*, 179(S 1-2), 34-42.
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, 363(9413), 978-988. doi:10.1016/s0140-6736(04)15794-2
- Dittner, A. J., Wessely, S. C., & Brown, R. G. (2004). The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*, 56(2), 157-170. doi:10.1016/s0022-3999(03)00371-4
- Dobryakova, E., DeLuca, J., Genova, H. M., & Wylie, G. R. (2013). Neural correlates of cognitive fatigue: cortico-striatal circuitry and effort-reward imbalance. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(8), 849-853. doi:10.1017/s1355617713000684
- Frances, A. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV*. Washington, D.C.: American Psychiatric Assoc.
- Glader, E. L., Stegmayr, B., & Asplund, K. (2002). Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*, 33(5), 1327-1333.
- Ingles, J. L., Eskes, G. A., & Phillips, S. J. (1999). Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 80(2), 173-178.
- Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1(7905), 480-484.
- Johansson, B., Berglund, P., & Ronnback, L. (2009). Mental fatigue and impaired information processing after mild and moderate traumatic brain injury. *Brain Inj*, 23(13-14), 1027-1040. doi:10.3109/02699050903421099
- Johansson, B., & Ronnback, L. (2012). Mental fatigue and cognitive impairment after an almost neurological recovered stroke. *ISRN Psychiatry*, 2012, 686425. doi:10.5402/2012/686425
- Johansson, B., & Ronnback, L. (2015). Novel computer tests for identification of mental fatigue after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 36(2), 195-202. doi:10.3233/nre-151207
- Johansson, B., & Rönnbäck, L. (2014). Evaluation of the mental fatigue scale and its relation to cognitive and emotional functioning after traumatic brain injury or stroke. *Int J Phys Med Rehabil*, 2(182), 2.
- Johansson, B., Starmark, A., Berglund, P., Rodholm, M., & Ronnback, L. (2010). A self-assessment questionnaire for mental fatigue and related symptoms after neurological disorders and injuries. *Brain Inj*, 24(1), 2-12. doi:10.3109/02699050903452961

- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, *80*(4), 409-416. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f07be
- Kohl, A. D., Wylie, G. R., Genova, H. M., Hillary, F. G., & Deluca, J. (2009). The neural correlates of cognitive fatigue in traumatic brain injury using functional MRI. *Brain Inj*, *23*(5), 420-432. doi:10.1080/02699050902788519
- Kutlubaev, M. A., Barugh, A. J., & Mead, G. E. (2012). Fatigue after subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *J Psychosom Res*, *72*(4), 305-310. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.12.008
- Leavitt, V. M., & DeLuca, J. (2010). Central fatigue: issues related to cognition, mood and behavior, and psychiatric diagnoses. *Pm r*, *2*(5), 332-337. doi:10.1016/j.pmrj.2010.03.027
- Lerdal, A., Bakken, L. N., Kouwenhoven, S. E., Pedersen, G., Kirkevold, M., Finset, A., & Kim, H. S. (2009). Poststroke fatigue--a review. *J Pain Symptom Manage*, *38*(6), 928-949. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.04.028
- Lindqvist, G., & Malmgren, H. (1993). Organic mental disorders as hypothetical pathogenetic processes. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *373*, 5-17.
- Moller, M. C., Nygren de Bousard, C., Oldenburg, C., & Bartfai, A. (2014). An investigation of attention, executive, and psychomotor aspects of cognitive fatigability. *J Clin Exp Neuropsychol*, *36*(7), 716-729. doi:10.1080/13803395.2014.933779
- Nordin, L. E., Moller, M. C., Julin, P., Bartfai, A., Hashim, F., & Li, T. Q. (2016). Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Sci Rep*, *6*, 21183. doi:10.1038/srep21183
- Olver, J. H., Ponsford, J. L., & Curran, C. A. (1996). Outcome following traumatic brain injury: a comparison between 2 and 5 years after injury. *Brain Inj*, *10*(11), 841-848.
- Pardini, M., Bonzano, L., Mancardi, G. L., & Roccatagliata, L. (2010). Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. *Behav Neurosci*, *124*(3), 329-336. doi:10.1037/a0019585
- Ponsford, J., Schonberger, M., & Rajaratnam, S. M. (2015). A Model of Fatigue Following Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*, *30*(4), 277-282. doi:10.1097/htr.0000000000000049
- Rodholm, M., Starmark, J. E., Svensson, E., & Von Essen, C. (2001). Astheno-emotional disorder after aneurysmal SAH: reliability, symptomatology and relation to outcome. *Acta Neurol Scand*, *103*(6), 379-385.
- Schepers, V. P., Visser-Meily, A. M., Ketelaar, M., & Lindeman, E. (2006). Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil*, *87*(2), 184-188. doi:10.1016/j.apmr.2005.10.005
- Snaphaan, L., van der Werf, S., & de Leeuw, F. E. (2011). Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur J Neurol*, *18*(4), 611-617. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03217.x
- Staub, F., & Bogousslavsky, J. (2001). Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis*, *12*(2), 75-81. doi:47685
- Stulemeijer, M., van der Werf, S., Bleijenberg, G., Biert, J., Brauer, J., & Vos, P. E. (2006). Recovery from mild traumatic brain injury: a focus on fatigue. *J Neurol*, *253*(8), 1041-1047. doi:10.1007/s00415-006-0156-5
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*, *17*(5), 759-765. doi:10.1017/s1355617711000695
- Tang, W. K., Chen, Y. K., Liang, H. J., Chu, W. C., Mok, V. C., Ungvari, G. S., & Wong, K. S. (2014). Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. *BMC Neurol*, *14*, 234. doi:10.1186/s12883-014-0234-8
- Tang, W. K., Chen, Y. K., Mok, V., Chu, W. C., Ungvari, G. S., Ahuja, A. T., & Wong, K. S. (2010). Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. *J Neurol*, *257*(2), 178-182. doi:10.1007/s00415-009-5284-2

- Wei, C., Zhang, F., Chen, L., Ma, X., Zhang, N., & Hao, J. (2016). Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J Neurol*, 263(2), 269-276. doi:10.1007/s00415-015-7958-2
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361-370.
- Ziino, C., & Ponsford, J. (2005). Measurement and prediction of subjective fatigue following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(4), 416-425.