



## Fatigue vid multipel skleros

### Innehåll

<b>INLEDNING.....</b>	<b>2</b>
<b>1. BAKOMLIGGANDE ORSAKER.....</b>	<b>3</b>
1.1. PRIMÄR MS-FATIGUE.....	3
1.1.1. <i>Inflammatorisk aktivitet</i> .....	3
1.1.2. <i>Blockering av nervsignalering i axon med skadat myelin</i> .....	3
1.1.3. <i>Hjärnvävnadsskada med ökad kortikal aktivitet/funktionell omorganisation</i> .....	4
1.2. ANDRA ORSAKER TILL FATIGUE – ICKE MS-FATIGUE.....	5
1.2.1. <i>Sömnproblem</i> .....	5
1.2.2. <i>Minskad fysisk aktivitet</i> .....	5
1.2.1. <i>Depression och ångest</i> .....	6
<b>2. SAMVERKANDE OCH UTLÖSANDE FAKTORER.....</b>	<b>6</b>
2.1. SAMVERKANDE FAKTORER VID KOGNITIV FATIGUE.....	6
2.2. UTLÖSANDE FAKTORER VID KOGNITIV OCH MOTORISK FATIGUE.....	6
<b>3. UTREDNING OCH BEHANDLING.....</b>	<b>8</b>
3.1. MEDICINSK UTREDNING OCH BEHANDLING VID FATIGUE.....	8
3.1.1. <i>Icke MS-fatigue</i> .....	8
3.1.2. <i>MS-fatigue</i> .....	8
3.2. UTREDNING OCH BEHANDLING VID KOGNITIV FATIGUE.....	12
3.3. UTREDNING OCH ICKE-FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV MOTORISK FATIGUE.....	14
3.4. ÖVRIGA ICKE FARMAKOLOGISKA BEHANDLINGAR.....	16
3.4.1. <i>Patientinformation om sjukdomsmekanismer (patofysiologiska mekanismer) vid MS-fatigue</i> .....	17
3.4.2. <i>Olika strategier och livsstilsförändringar vid MS-fatigue</i> .....	17
3.4.3. <i>Fatigue program/kurser</i> .....	17
<b>4. UTVÄRDERING.....</b>	<b>19</b>
4.1. FRÅGEFORMULÄR SOM OMFATTAR FLERA DIMENSIONER OM FATIGUE.....	19
4.2. KOGNITIVA TEST.....	19
4.3. MOTORISKA/FYSISKA TEST.....	20
<b>REFERENSLISTA.....</b>	<b>20</b>



## Inledning

Fatigue är den medicinska termen för den onormalt stora trötthet eller utmattning som kan förekomma vid många olika sjukdomstillstånd. Även hos i övrigt friska, kan fatigue uppkomma som en fysiologisk reaktion efter långvarig överansträngning, men brukar då gå över efter återhämtning.<sup>1</sup> Vid olika sjukdomstillstånd kan fatigue förekomma med eller utan föregående ansträngning, stress eller sömnproblem.<sup>2</sup> MS-relaterad fatigue, som i detta dokument benämns som *MS-fatigue*, skiljer sig från den fatigue som kan upplevas av friska och vid andra sjukdomstillstånd.

Mills och Young definierade MS-fatigue som en reversibel, motorisk eller kognitiv svikt med minskad motivation som medför ett stort behov av återkommande vila.<sup>3</sup> Övergående förstärkning av tidigare upplevda neurologiska symtom, ibland i anslutning till en utlösande faktor, är typiskt för MS-fatigue och kännetecknar sjukdomen. Detta fenomen medför att symtomen och funktionsförmågan varierar under dagen, vilket upplevs av många med MS mycket begränsande.<sup>4</sup>

Fysisk/motorisk fatigue karakteriseras av reversibelt ökad muskelsvaghet, spasticitet eller dimsyn som uppkommer efter ansträngning eller ökad kroppstemperatur. De ökade symtomen kan vara uttalade och medföra påtagliga fysiska begränsningar.<sup>5</sup>

Psykisk/kognitiv fatigue visar sig i stället som en överväldigande trötthetskänsla med svårigheter att upprätthålla koncentrations- och uppmärksamhetsförmåga. Det liknar den känsla som friska också kan uppleva vid trötthet, men kommer tidigare än normalt och är förenad med en mera ihållande kognitiv påverkan.<sup>4,5</sup>

Det finns många orsaker till fatigue som är viktiga att identifiera eftersom de kan vara behandlingsbara. Ökad trötthet förekommer vid en rad olika sjukdomstillstånd såsom anemi, inflammatoriska sjukdomar, bristtillstånd, kroniska infektioner, cancer, fetma, andra autoimmuna sjukdomar, andra neurologiska sjukdomar samt en del psykiatriska och neuropsykiatriska tillstånd. Därtill kan biverkningar av läkemedel, livssituation, livsföring, kosthållning, relationsproblem, sömnstörningar och fysisk inaktivitet bidra till fatigue.

Personer med MS tror ofta att deras fatigue är relaterad till deras MS-sjukdom och kan själv ha svårt att identifiera andra orsaker. Det är även vanligt att medicinering och rehabiliteringsåtgärder mot fatigue initieras, utan att annan underliggande orsak utvärderas. Effekten av behandlingen blir då ofta tveksam.

I detta dokument beskrivs aktuella teorier bakom MS-fatigue, andra orsaker till fatigue, hur olika verktyg kan användas vid differentialdiagnostik så att optimala åtgärder kan vidtas. Vidare beskrivs hur effekten av behandling vid MS-fatigue kan utvärderas.

Trots att mycket forskning har bedrivits för att försöka förstå hur MS-fatigue uppstår, så är kunskapen om detta fortfarande begränsad. Sannolikt finns många olika orsaker och bakomliggande mekanismer som kan skilja sig åt mellan olika personer och även i olika faser av sjukdomen hos en och samma person.

## 1. Bakomliggande orsaker

Fatigue kan vara direkt relaterad till sjukdomen, *primär MS-fatigue* eller till icke sjukdomsspecifika faktorer, så kallad *sekundär fatigue*.

### 1.1. Primär MS-fatigue

#### 1.1.1. Inflammatorisk aktivitet

Flera studier har visat att aktiv MS-inflammation är associerad med ökad fatigue vilket tolkas bero på ökad produktion av inflammatoriska signalsubstanser i centrala nervsystemet.<sup>6-8</sup> Högre nivåer av inflammatoriska signalsubstanser har även påvisats, utan koppling till skov, hos personer med MS-fatigue jämfört med MS utan fatigue.<sup>6</sup>

Personer med nydiagnostiserad skovvis MS, beskriver ofta att de, under en längre tid, har känt sig ovanligt trötta med både nedsatt fysisk ork och koncentrationsförmåga. Liknande upplevelse av orkeslöshet beskrivs även av personer som trots bromsläkemedel har tecken till aktiv sjukdom. Fatigue är även en välkänd biverkan till bromsläkemedlet interferon-beta, och är oftast värst dagen efter injektion.<sup>6-8</sup>

#### 1.1.2. Blockering av nervsignalering i axon med skadat myelin

Nervsystemet uppskattas bestå av omkring 100 miljarder nervceller som står i kontakt med varandra i ett mycket komplext nätverk. En nervcell består av en nervcellskropp med sina utskott (dendriter och axon). Genom utskotten kan nervcellen ta emot och skicka signaler till andra nervceller. Den utgående signalen förmedlas till nästa nervcell via axonet som omges av myelin. Nervimpulserna utgörs av elektriska signaler som fortleds genom ut- och inflöde av natrium- och kaliumjoner längs axonet. Jontransporten över membranet är en förutsättning för att nervimpulsen ska fortledas optimalt.

MS-inflammation orsakar ofta skador på myelinet vilket kan medföra att även de proteiner som reglerar jontransporten påverkas och inte kan fungera optimalt. Impulsöverföringen blir då långsammare eller blockeras varvid neurologiska symtom kan uppstå.<sup>9-12</sup> Beroende på vilka nervbanor som är påverkade uppkommer olika symtom.

Förhöjning av kroppstemperaturen med så lite som 0.5 grader Celsius kan vara tillräckligt för att försämra ledningshastigheten i ett skadat område.<sup>13</sup> Värmen från närliggande blodkärl påverkar jonkanalernas funktion där det skadade myelinet inte klarar att upprätthålla sin isolerande förmåga. Vid högre temperaturer stängs jonkanalerna snabbare, vilket medför att impulsöverföringen hämmas. Nedkylning återskapar impulsöverföringen och de värmeutlösta symtomen går då tillbaka.<sup>9</sup> Förhöjning av kroppstemperatur vid feber leder ofta till förstärkning av neurologiska symtom och kan misstolkas som MS-skov. Detta välkända fenomen kallas pseudoskov.

En annan yttre faktor som kan påverka ledningshastigheten och förstärka MS-symtom, är rökning. Rökning hämmar även fortledningen av nervimpulser hos friska personer, men till skillnad från personer med MS, har de vanligen en reservkapacitet som gör att de inte upplever några symtom.

Vid lägre grad av funktionsnedsättning (EDSS 1-3), när det inte finns några, eller bara mindre uttalade MS-symtom i utvilat tillstånd, kan tecken på nedsatt impulsöverföring vara att symtom uppstår eller ökar vid fysisk aktivitet eller förhöjd kroppstemperatur. Det går t.ex. bra att gå en viss sträcka utan några problem, men därefter utvecklas pareser eller nedsatt känsel/proprioception i benen. Patienterna kan även beskriva att de har god koncentrations- och uppmärksamhetsförmåga på förmiddagarna när de är utvilade, men att de försämras vid tidspress/stress eller senare på dagen. Tankeprocessen går då påtagligt långsammare, de ”tappar tråden” och får nedsatt arbetsminne och simultanförmåga.

Vid mer uttalad funktionsnedsättning (EDSS  $\geq$  3,5) beskrivs ofta att MS-symtomen ökar påtagligt vid fysisk eller kognitiv belastning liksom vid förhöjd kroppstemperatur. De kan klara att gå en begränsad sträcka, men måste sedan *vila* för återhämtning. Kognitivt kan de klara att arbeta del av dag i utvilat tillstånd, men måste sedan *vila* för att orka arbeta vidare. Dessa personer har ofta även fatigue p.g.a. hjärnatrofi och ökad kortikal aktivitet.

### 1.1.3. Hjärnvävnadsskada med ökad kortikal aktivitet/funktionell omorganisation

Mycket talar för att vävnadsskador och förlust av nervvävnad<sup>14-16</sup> i specifika hjärnområden spelar en viktig roll för uppkomst av MS-fatigue. Mer uttalad fatigue är associerat med högre grad av atrofi i både vit och grå hjärnsubstans.<sup>16</sup> Det finns även ett samband mellan stigande EDSS och atrofi-utveckling.<sup>17</sup>

Magnetkameraundersökning har visat att vävnadsskador i hjärnans främre delar (frontal- och parietallob) är kopplade till fatigue. Skador i dessa områden kan påverka det nätverk av signaler som deltar i olika kognitiva processer, bl.a. att upprätthålla uppmärksamhet som ofta är påverkat vid fatigue.<sup>14</sup> Studier med magnetkamera har även visat att signalmönstret i hjärnans grå vävnad, som omfattar både hjärnbarken och djupa hjärnstrukturer kan vara förändrat vid fatigue.<sup>18-20</sup> Hjärnans främre del är viktig för vår impulsstyrning vilket innefattar förmåga inte ohämmat följa stimuli. Den främre delen av hjärnan styr även komplexa kognitiva processer som att planera rörelser/handlingar, fatta beslut, bearbeta information utifrån erfarenhet och lägga upp långsiktiga mål. Djupare hjärnstrukturer har en viktig funktion genom att fungera som en integrerande kopplingsstation för nervceller.

Undersökning med funktionell magnetkamera har visat att såväl motorisk rörelse som uppgifter med krav på uppmärksamhet utlöser mer utbredd aktivitet i hjärnbarken hos personer med MS-fatigue jämfört med friska kontroller.<sup>21,22</sup> En hypotes är att det beror på att hjärnan försöker kompensera för nervbanor som inte fungerar normalt.<sup>23</sup> Man har även kunnat påvisa att graden av ökad kortikal aktivitet korrelerar till graden av vävnadsskada.<sup>23</sup>

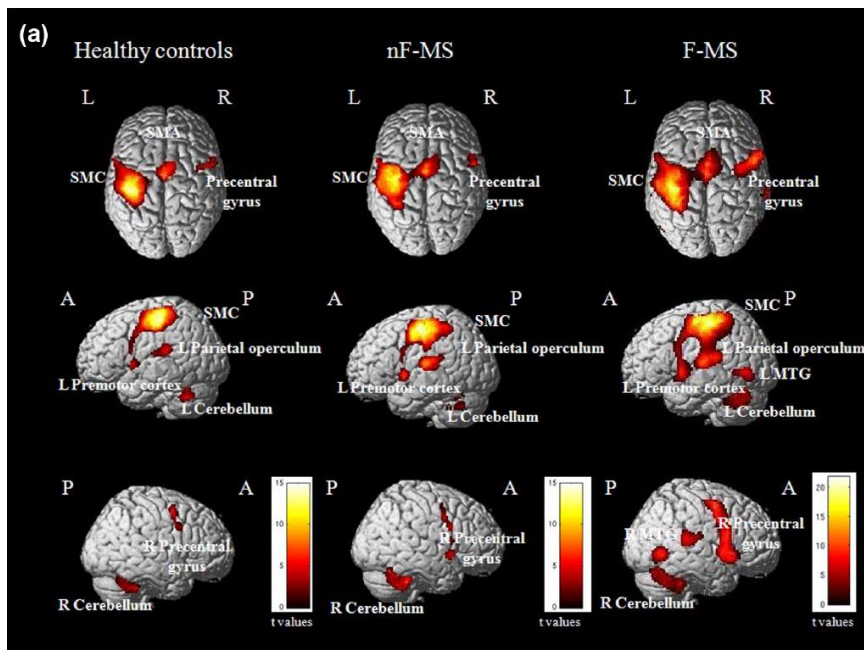


Fig 2

Gul/orangefärgade områden illustrerar hur en motoriska rörelse av tummen aktiverar fler och större områden i hjärnan hos personer med MS-fatigue (F-MS) jämfört med friska personer (Healthy controls) och personer med MS utan fatigue (nF-MS) (Rocca MA et al. Multiple Sclerosis Journal 2015).

Dessa patienter har ofta en stor lesionsbörda, > 20 lesioner och hjärnatrofi. De beskriver att tankeförmågan försämras under dagen och att de lätt blir ”trötta i huvudet”. De är ofta stimlikänsliga, vilket innebär att de har svårt att filtrera bort ovidkommande ljud- och synintryck. Vid funktionsnedsättning som påverkar motoriken kan även motorisk överansträngning medföra kognitiv fatigue.<sup>24</sup> Dessa personer har ofta även fatigue p.g.a. blockeringar av nervsignalen.

## 1.2. Andra orsaker till fatigue – icke MS-fatigue

### 1.2.1. Sömnproblem

Sömnproblem förekommer hos drygt 20% av den vuxna normalpopulationen och orsakar somnolens dagtid med risk för nedsatt koncentrations- och uppmärksamhetsförmåga. Långvariga sömnproblem kan även leda till depression. Sömnsvårigheter behandlas ofta med läkemedel som ger biverkningar i form av trötthet dagen efter.

Uppemot 50% av personer med MS rapporterar sömnrelaterade problem.<sup>25,26</sup> Detta kan omfatta insomningssvårigheter men också att sömnkvaliteten är låg p.g.a. MS-relaterade problem såsom smärtor, ofrivilliga benrörelser, urinträngningar och ångest.<sup>26,27</sup> Det är viktigt att identifiera orsaken till sömnsvårigheterna för att kunna åtgärda det på bästa sätt. Långvarig sömnbrist kan också utlösa och förvärra andra MS-relaterade symtom som t.ex. smärtor, depression och fatigue.<sup>26,28</sup> Trots att många personer med MS har dålig sömnkvalitet<sup>29</sup> så vet man inte vilka faktorer som är viktigast för sambandet mellan dålig sömn och fatigue.<sup>30</sup>

### 1.2.2. Minskad fysisk aktivitet

Fysisk inaktivitet orsakar, även hos friska, orkeslöshet och trötthet. Enligt WHO rör sig 22% av männen och 25% av kvinnorna i Sverige sig ohälsosamt lite.

Det finns ett starkt samband mellan fysisk inaktivitet och fatigue vid MS<sup>31</sup> och försämrad syreupptagningsförmåga (VO2 max) kan observeras redan vid lättare motorisk/fysisk funktionsnedsättning. Syreupptagningsförmågan försämras avsevärt med tilltagande funktionsnedsättning när gångförmågan är nedsatt men också för dem som använder rullstol.<sup>32</sup> Den senaste tidens forskning ger ett tydligt vetenskapligt stöd för att fysisk aktivitet i många fall minskar fatigue.<sup>33,34</sup> Personer med MS upplever dock ofta att symtomen ökar i samband med fysisk aktivitet, vilket är en bidragande orsak till inaktivitet både vid lägre och högre EDSS.<sup>35</sup>

### 1.2.1. Depression och ångest

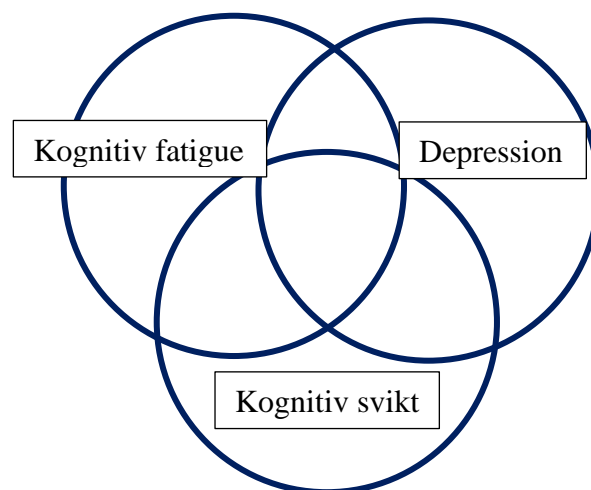
Depression och ångest förekommer hos ca 10% av den vuxna normalpopulationen. Dessa tillstånd medför ofta sömnsvårigheter med åtföljande trötthet dagtid. Vid MS har man visat ett samband mellan fatigue och depression men det är inte entydigt och verkar vara komplext. Vissa studier har visat ett starkt samband och att ett depressivt sinnsläge kan förutsäga fatigue.<sup>36</sup> Andra studier har visat att personer med depression har högre grad av fatigue<sup>37</sup> och att låg motivation, oförmåga att slutföra uppgifter och sömnstörningar förekommer både vid fatigue och depression.<sup>38</sup> Det är svårt att behandla fatigue med framgång så länge som en depression kvarstår.<sup>38</sup> Sammanfattningsvis är det viktigt att utesluta och behandla underliggande depression vid fatigue.

## 2. Samverkande och utlösande faktorer

Man har studerat hur olika faktorer samverkar med MS-fatigue och funnit att vissa har större koppling till kognitiv fatigue och andra till motorisk/fysisk fatigue.

### 2.1. Samverkande faktorer vid kognitiv fatigue

Det kan vara svårt att särskilja kognitiv fatigue från kognitiv svikt av annan orsak och/eller depression. De olika tillstånden kan också förekomma samtidigt och förstärka varandra. Detta innebär att det är viktigt, att så långt som möjligt, reda ut de olika komponenterna för att kunna sätta in adekvata åtgärder.



### 2.2. Utlösande faktorer vid kognitiv och motorisk fatigue

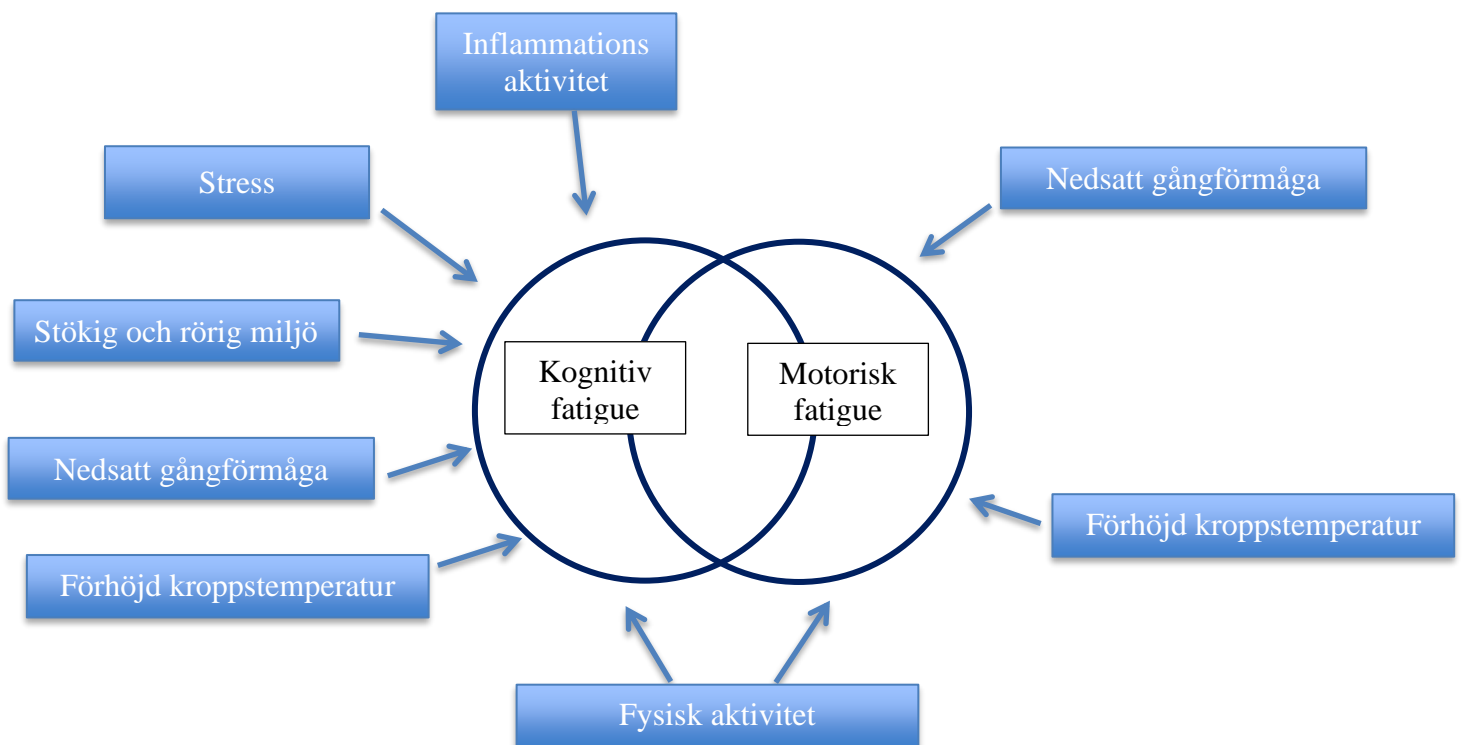
Psykisk ansträngning, som t.ex stress, utan tillräcklig återhämtning, är en vanlig orsak till kognitiv fatigue. Även i situationer där man upplever att man har kontroll och klarar av sina uppgifter, kan stress bli skadlig om återhämtning saknas.

Stimmiga miljöer med många intryck ställer stora krav på hjärnans funktioner. Vid MS är det inte ovanligt att en stökig och rörig miljö, som t.ex. arbete i en livlig barngrupp eller i ett kontorslandskap, orsakar kognitiv fatigue. I dessa sammanhang pratar man ofta om stimulikänslighet som innebär att hjärnan har svårt att filtrera bort yttre störande intryck, vilket leder till störd tankeprocess.

Fysisk pulshöjande aktivitet leder till ökad kroppstemperatur och kan medföra kognitiv fatigue, framför allt om ansträngningen är i nära anslutning till en situation när man ska fungera kognitivt. Om man t.ex. cyklar till jobbet, kan det innebära att man känner sig "trött i huvudet" och får svårt att koncentrera sig på sina arbetsuppgifter när man ska börja arbeta. Detta är speciellt utmärkande vid nedsatt allmänskondition eftersom kroppens mekanismer för att reglera värme då är nedsatt, vilket medför att även en lättare ansträngning kan leda till att kroppstemperaturen ökar<sup>39</sup> och medför kognitiv fatigue.

Personer med MS med nedsatt gångförmåga (EDSS  $\geq$  3,5), får ofta inte enbart motorisk fatigue utan även kognitiv fatigue i samband med fysisk ansträngning. Tillstånden är dock inte bestående utan går över vid vila. Vid krävande gångsträckor på arbetet så är det därför viktigt för dessa patienter att kunna återhämta sig med vilopauser eller att kompensera med förflyttningshjälpmedel, t.ex. eldriven rullstol, för att i möjligaste mån bibehålla prestationsnivån.<sup>40</sup>

Även vid aktiv inflammation i centrala nervsystemet, med eller utan skov, kan kognitiv fatigue träda fram.



### 3. Utredning och behandling

Eftersom bakomliggande mekanismer vid fatigue till stor del är okända, finns en osäkerhet om vilken/vilka behandlingsmetoder som kan fungera. Det finns dock några behandlingsbara mekanismer som är viktiga att identifiera.

Ofta har flera faktorer betydelse vid MS-fatigue. Numera kombineras ofta farmakologiska/medicinska behandlingar med icke medicinska, såsom rådgivning/utbildning av patienter, träning, anpassning av miljön, initiering av hjälpmedel och energisparande strategier samt råd om livsstilsförändring.<sup>40,41</sup>

#### 3.1. Medicinsk utredning och behandling vid fatigue

För optimal behandling är det viktigt att först utesluta och i möjligaste mån behandla andra icke MS-relaterade orsaker till fatigue och först därefter kartlägga möjliga MS-relaterade orsaker<sup>1</sup>

##### 3.1.1. Icke MS-fatigue

Exempel på andra icke MS-relaterade tillstånd som kan ge upphov till trötthet/fatigue:

- andra sjukdomar; anemi, järnbrist, allergi, glutenintolerans, hypotyreos, kortisolsvikt, diabetes, immunbrist
- depression
- ångest och andra psykiska tillstånd
- neuropsykiatriska sjukdomar
- infektionsbenägenhet
- läkemedelsbiverkningar, som t.ex. vissa depressionslindrande läkemedel så kallade dopaminhämmare, läkemedel för insomning och smärtläkemedel.
- sömnstörningar, sömnapné
- fetma
- fysisk inaktivitet

##### 3.1.2. MS-fatigue

I den medicinska utredningen är anamnes och patientens skattning med ett för MS-fatigue validerat frågeformulär, t.ex. FSMC, tillsammans med bedömning av funktionsnedsättning, EDSS, sjukdomsaktivitet och magnetkamerafynd med atrofimått utgångspunkt för bedömning av om patientens fatigue är MS-relaterad. Den samlade bilden är viktig för att i möjligaste mån utvärdera om den patofysiologiska orsaken till fatiguen är nervimpulsblockering och/eller ökad kortikal aktivitet relaterat till hjärnvävnadsskada. Om orsaksmekanismerna har säkerställts kan adekvat behandling/åtgärder sättas in. Vid behov av ytterligare utredning är dessa grunduppgifter och undersökningsfynd betydelsefulla att förmedla till neuropsykolog och fysioterapeut för fortsatt utredning.

#### *Inflammatorisk aktivitet*

##### *Anamnes*

Personer med nydiagnostiserad skovvis MS, beskriver ofta att de, under en längre tid, har känt sig ovanligt trötta med både nedsatt fysisk ork och koncentrationsförmåga. Liknande upplevelse av orkeslöshet beskrivs även av personer som trots bromsläkemedel har tecken till aktiv sjukdom. Fatigue är även en välkänd biverkan till bromsläkemedlet interferon-beta, och är oftast värst dagen efter injektion.<sup>7-9</sup>



## Utredning

- MR-hjärna/ryggmärg: för bedömning av inflammationsaktivitet (nya/förstorade/kontrastladdande lesioner) inför ställningstagande till ändrad behandlingsstrategi.
- Analys av neurofilament i likvor och/eller plasma.

## Behandling

Insättning/uppgradering av bromsläkemedel kan medföra att MS-fatigue minskar när läkemedlet har nått full effekt. Den kliniska erfarenheten är att andra och tredje generationens bromsläkemedel, som har mer kraftfull effekt på MS-inflammation, även kan minska MS-fatigue.<sup>42-44</sup>

## Blockering av nervcellssignalering

### Anamnes

Vid lägre grad av funktionsnedsättning (EDSS 1-3), när det inte finns några, eller bara mindre uttalade MS-symtom i utvilat tillstånd, kan tecken på nedsatt impulsöverföring vara att symtom uppstår eller ökar vid fysisk aktivitet eller förhöjd kroppstemperatur. Det går t.ex. bra att gå en viss sträcka utan några problem, men därefter utvecklas pareser eller nedsatt känsel/proprioception i benen. Patienterna kan även beskriva att de har god koncentrations- och uppmärksamhetsförmåga på förmiddagarna när de är utvilade, men att de försämras vid tidspress/stress eller senare på dagen. Tankeprocessen går då påtagligt långsammare, de ”tappar tråden” och får nedsatt arbetsminne och simultanförmåga.

Vid mer uttalad funktionsnedsättning (EDSS  $\geq$  3,5) beskrivs ofta att MS-symtomen ökar påtagligt vid fysisk eller kognitiv belastning liksom vid förhöjd kroppstemperatur. De kan klara att gå en begränsad sträcka, men måste sedan *vila* för återhämtning. Kognitivt kan de klara att arbeta del av dag i utvilat tillstånd, men måste sedan *vila* för att orka arbeta vidare. Dessa personer har ofta även fatigue p.g.a. hjärnatrofi och ökad kortikal aktivitet.

## Utredning/tester/fynd

- Det MS-specifika frågeformuläret Fatiguen Scale for Motor and Cognitive functions (FSMC) består av 20 frågor (10 motoriskt och 10 kognitivt inriktade frågor) kan väl användas som underlag vid utredning. Frågeformuläret kartlägger utlösande faktorer, om symtomen är reversibla, värmekänsliga och om de är av motorisk och/eller kognitiv typ. Ett resultat med  $\geq$  22 poäng för motoriska frågor eller kognitiva frågor indikerar mild eller högre grad av motorisk respektive kognitiv MS-fatigue. Frågeformuläret är tillgängligt i [www.neuroreg.se](http://www.neuroreg.se) och vid PER-registrering. Är patienten studerande eller i arbetslivet och har  $\geq$  mild motorisk eller kognitiv fatigue i kombination med nedanstående MR-fynd, rekommenderas fortsatt utredning hos neuropsykolog respektive fysioterapeut.
- Magnetresonanstomografi (MR) ger uppfattning om lesionsbörda. Protokoll: MS-rutinuppföljning.
  - $>$  5 lesioner eller enstaka stora ses vid kognitiv fatigue
  - $\geq$  1 lesion MR-ryggmärg eller  $>$  5 i MR-hjärna ses vid motorisk fatigue
- Hjärnvolum normal eller tecken på atrofiutveckling
- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT): vid  $>$  5 lesioner i hjärnan i kombination med ”mild cognitive fatigue” ( $\geq$  22, FSMC) visar resultat av PASAT, att allt eftersom testet fortskrider, ökar antal felsvar och det blir stora svårigheter med den andra snabbare delen av PASAT.

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT):
  - få lesioner i hjärnan i kombination med ”mild kognitiv fatigue” (FSMC), ger SDMT sällan något utslag på testresultat/hastighet.
  - > 20 lesioner i kombination med ”moderat kognitiv fatigue” (FSMC), kan testresultat/hastighet variera över dagen.
  - > 20 lesioner i kombination med ”svår kognitiv fatigue” (FSMC), kan testresultat vara lågt och svarshastighet försämras under testets gång.
- ”Löpnings 2-5 km”, ”6-Min Walk”, ”EDSS gångförmåga”:
  - EDSS 1-2,5 löphastigheten retarderar under en viss löpsträcka
  - EDSS 3-4 medelgångshastighet < 100 meter/min och gånghastigheten retarderar under en längre gångsträcka
  - EDSS 4,5-7 begränsad gångsträcka < 500 meter och gånghastigheten retarderar under maximal gångsträcka
- I sjukintyg bör DFA-kedjan (diagnos, funktionsnedsättning och aktivitetsbegränsning) framgå tydligt. Under rubriken ”symtom/funktionsnedsättningar” kan objektiva fynd från neuropsykologens respektive fysioterapeutens utredning i kombination med MR data väl användas för beskrivning av MS-fatigue. Under rubriken ”aktivitetsbegränsningar” ger FSMC data en utförlig beskrivning av grad av aktivitetsbegränsning i olika vardagliga aktiviteter.

### *Hjärnvävnadsskada med ökad kortikal aktivitet med funktionell omorganisation*

#### Anamnes

Dessa patienter beskriver att tankeförmågan försämras under dagen och att de lätt blir ”trötta i huvudet”. De är ofta stimulikänsliga, vilket innebär att de har svårt att filtrera bort ovidkommande ljud- och synintryck. Vid funktionsnedsättning som påverkar motoriken kan även motorisk överansträngning medföra kognitiv fatigue.<sup>24</sup> Dessa personer har ofta även fatigue p.g.a. blockeringar av nervsignalen.

Den kliniska erfarenheten talar för att vissa parametrar samverkar vid MS-fatigue orsakat av ökad kortikal aktivitet relaterat till hjärnvävnadsskada:

- Ålder > 45 år, > 20 lesioner, hjärnatrofi, sjukdomsduration > 10 år, sjukdomsförlopp SPMS, EDSS  $\geq 2$ . Personer som närmar sig 50 år och som tidigare fungerat väl i arbetslivet, har en tendens att med stigande ålder uppleva kognitiv fatigue i arbetssituationer som kräver simultanförmåga, att arbeta i en stökig och rörig samt under tidspress. Vid nedsatt gångförmåga (EDSS  $\geq 3,5$ ) orsakar längre gångsträckor både motorisk och kognitiv fatigue.<sup>24</sup>
- Ålder > 25 år, > 20 lesioner, hjärnatrofi, sjukdomsduration > 5 år, sjukdomsförlopp RRMS/SPMS, EDSS  $\geq 4$ .<sup>24</sup> Unga personer som redan innan diagnos har förvärvat en stor lesionsbörda, kan tidigt uppleva begränsande kognitiv fatigue när de läser på högskola eller arbetar med avancerade jobb som kräver simultanförmåga. De klarar ofta inte av att arbeta i en stökig och rörig miljö liksom att arbeta under tidspress.

#### Utredning/tester/fynd

- FSMC indikerar  $\geq 28$ , moderat kognitiv fatigue. För de motoriska frågorna kan FSMC indikera < 22, ingen motorisk fatigue, men vanligen indikerar den  $\geq 22$ , mild eller  $\geq 27$ , moderat motorisk fatigue. Är patienten studerande eller i arbetslivet och har ett resultat med  $\geq 28$ , moderat kognitiv fatigue i kombination med nedanstående MR- och atrofifynd, rekommenderas fortsatt utredning hos neuropsykolog. Om

dessutom de motoriska poängen överstiger  $\geq 22$ , mild motorisk fatigue, rekommenderas fortsatt utredning även hos fysioterapeut.

- MR: Hög lesionsbörda i hjärnan ( $>20$  lesioner)
- Atrofi-utveckling
- SDMT under normalvärde för ålder och utbildning
- Vid en sammanvägning av testresultat ses ofta en gånghastighet  $< 100$  meter/min alternativt gångsträcka  $< 500$  meter i kombination med hög lesionsbörda i hjärnan ( $>20$  lesioner)
- Sjukskrivning och MS-fatigue, se ovan. Vid bestående symtom/funktionsnedsättning med påtaglig hjärnatrofi kan "läkarutlåtande för sjukersättning" bli aktuellt. Väl beskriven DFA-kedja, där symtom/funktionsnedsättning beskrivs med objektiva fynd från neuropsykologens respektive fysioterapeutens i kombination med MR data samt "aktivitetsbegränsningar" med data från FSMC ger ett utförligt underlag till Försäkringskassan. Alla medicinska, rehabiliteringsmedicinska och arbetslivsinriktade insatser ska vara uttömda innan "läkarutlåtande för sjukersättning" skrivs.

### *Farmakologisk behandling*

Fampridine (Fampyra) är en långverkande "sustained-release" kaliumkanalblockerare som förbättrar impulsöverföringen i demyeliniserade nervfibrer.<sup>45,46</sup> Fampyra är godkänd av EMA med indikationen förbättring av gångförmåga hos personer med MS (EDSS 4-7). Klinisk erfarenhet har visat att det är framgångsrikt både vid motorisk och kognitiv fatigue orsakat av blockeringar av nervsignal. Studier pågår där man med electroencefalografi (EEG) mäter motorisk impulsöverföring i syfte att identifiera MS-patienter med fördröjd impulsöverföring och som därmed skulle kunna ha positiv effekt av Fampyra.<sup>47</sup>

Enligt nationella riktlinjer rekommenderas att hälso- och sjukvården:

- erbjuder behandling med Fampyra (fampridin) till personer med MS och nedsatt gångförmåga (prio 7). Åtgärden har en måttlig effekt på gånghastigheten. I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande tre randomiserade kontrollerade studier.<sup>48</sup>

Eftersom det inte finns något starkt vetenskapligt stöd för att läkemedel är effektiva vid kognitiv fatigue, finns det inte något läkemedel som är godkänt av Läkemedelsverket. Trots detta provas ofta modafinil, amantadin och amfetamin som kan fungera i enskilda fall vid denna typ av fatigue som framför allt är orsakad av "hjärnvävnadsskada med ökad kortikal aktivitet med funktionell omorganisation".

De nationella riktlinjerna rekommenderar att hälso- och sjukvården:

- i undantagsfall erbjuder behandling med amantadin till personer med MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet (prio 10). Effekten på MS-relaterad trötthet är liten och behandlingen medför risk för biverkningar. I granskningen ingår sju randomiserade studie<sup>49-53</sup> med totalt 354 deltagare som är evidensgranskade av NICE 2014<sup>48</sup> med slutsatsen att amantadin har låg eller ingen effekt vid behandling av MS-fatigue.
- i undantagsfall erbjuder behandling med modafinil till personer med MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet (prio 10). Effekten på MS-relaterad trötthet är liten och behandlingen medför risk för biverkningar. I granskningen ingår tre randomiserade placebo-kontrollerade studier<sup>54-56</sup> med totalt 237 deltagare.

Enligt de Nationella riktlinjerna saknas vetenskapligt stöd för att använda amfetamin i kliniskt bruk vid behandling av MS-fatigue.<sup>46</sup> För samtliga läkemedel gäller dock att det är svårt att utvärdera deras potentiella effekt i läkemedelsstudier eftersom olika effektmått/skalor används vilket innebär att adekvata meta-analyser inte kan göras. Det är ett observandum att det finns studier som visar att ökat fysisk aktivitet och utbildningsinsatser om MS-fatigue kan ha likvärdig eller bättre effekt jämfört med farmakologisk behandling.<sup>57</sup>

### 3.2. Utredning och behandling vid kognitiv fatigue

#### Utredning/tester/fynd/differentialdiagnostik

Kognitiv fatigue bör utredas av neuropsykolog för bedömning av om den är MS-relaterad eller kan ha annan etiologi.

Differentialdiagnostik är ytterst viktig med tanke på att flera psykiatriska och neuropsykiatriska tillstånd kan orsaka kognitiv fatigue. Vid depression och/eller utmattningssyndrom, kan den kognitiva profilen vara svår att skilja från MS-relaterad kognitiv fatigue. Det är därför viktigt att inte enbart ställa diagnos baserat på kognitiv profil utan även inhämta information om den somatiska utredningen (MR, hjärnvolum, likvor, neurologisk status etc). Neuropsykiatrisk funktionsnedsättning har däremot en helt annan beteendeprofil jämfört med MS-fatigue, även om brister i arbetsminne, exekutiv funktion och uppmärksamhet förekommer vid båda tillstånden.

En neuropsykologisk utredning inleds med att ta anamnes som med fördel föregås av att patienten har fyllt i frågeformulär relaterade till MS-fatigue, gärna diagnosspecifika frågeformulär såsom FSMC och Work Ability Questionnaire – Multiple Sclerosis (WAQ-MS). FSMC är MS-specifikt och fångar upp den MS-specifika fatiguen på kroppsfunktions-, funktions-, aktivitets- och delaktighetsnivå. WAQ-MS är också MS-specifikt och fångar upp MS-specifik fatigue under arbetsdagen. En neuropsykologisk utredning vid fatigue inbegriper ett flertal tester som tillsammans skall täcka samtliga kognitiva domäner (processhastighet, uppmärksamhet, exekutiv funktion, inlärning och minne, språklig förmåga, perceptuell-motorisk förmåga och social kognition). Med fördel bör varje kognitiv domän undersökas med minst två olika deltest för att öka validiteten. En viktig del är att observera utförandet under testsituationen. Detta gäller även för screeningtesterna SDMT och PASAT, som framför allt mäter processhastighet.

#### Blockering av nervcellssignalering

- PASAT: Vid få lesioner i hjärnan och upplevd kognitiv fatigue visar resultat av PASAT, att allt eftersom testet fortskrider, ökar antal fel och den andra, snabbare delen av PASAT medför stora svårigheter.
- SDMT:
  - få lesioner i hjärnan; oftast normalt fynd.
  - > 20 lesioner i kombination med ”moderat kognitiv fatigue” (FSMC); varierande hastighet över dagen.
  - > 20 lesioner i kombination med ”svår kognitiv fatigue” (FSMC); försämrad hastighet under testets gång.

#### Hjärnvävnadsskada med ökad kortikal aktivitet med funktionell omorganisation

- SDMT under normalvärde för ålder och utbildning och försämrad hastighet under testets gång.

Det finns inget test som specifikt används för att identifiera MS-fatigue. Den kognitiva uttrötbarheten visar sig dels som ökad felfrekvens mot slutet av ett deltest eller utebliven ökning av hastighet vid mer repetitiva uppgifter och kan observeras under testsituationen.

Vid misstanke om att kognitiv fatigue utlöses av fysisk aktivitet eller förhöjd kroppstemperatur kan ett kombinerat test utföras; först ett kognitivt test följt av cykling, eller gång/löpning på löpband i sex minuter varefter det kognitiva testet upprepas. Under den fysiska ansträngningen är strävan att nå en hög ansträngningsgrad med ökad kroppstemperatur som förslagsvis kan mätas med en öron- eller muntermometer. Kroppstemperaturen bör höjas minst 0,5 grader för att effekten av värmekänslighet ska kunna utvärderas. Detta kombinerade test är värdefullt för att bedöma om fysisk aktivitet, pulshöjande moment eller ökad kroppstemperatur kan utlösa kognitiv fatigue.

### Behandling

Baserat på resultaten av den neuropsykologiska undersökningen kan adekvat behandling och rehabilitering skraddarsys efter individuella behov.

Resultatet av utredningen återkopplas till patienten, varvid det också diskuteras hur testresultaten kan kopplas till de eventuella svårigheter som patienten upplever i sin vardag. En uppföljande samtalskontakt eller en behandlingsperiod på 3-10 gånger, är ofta motiverat beroende på svårighetsgrad och patientens förmåga att ta till sig information och vid behov göra livsstilsförändringar.

För personer som lever ett aktivt liv med arbete eller studier, kan det vara motiverat med fortsatt kontakt med neuropsykolog. För dessa personer är det viktigt att utifrån sin kognitiva profil få insikt kring sina kognitiva styrkor och svagheter. Det är ett kraftfullt terapeutiskt inslag som ger patienten verktyg till att på ett adekvat och konstruktivt sätt kunna förhålla sig till sina eventuella svårigheter och hitta strategier att hantera dem. Fortsatt stöd kan även innebära hur t.ex. eventuella kognitiva nedsättningar kan hanteras med hjälp av kompensatoriska strategier och/eller livsstilsförändringar. Det kan även röra kontextuell anpassning av både arbets- och/ hemmiljö och är viktigt i dialog med arbetsgivare.

Fatigue vid MS kan vara ett komplext problem för en del personer, enskilt eller i kombination med psykisk ohälsa. I dessa sammanhang kan insatser av neuropsykolog och psykosociala stödinsatser av kurator, var för sig eller i kombination vara till stor hjälp. Dessa yrkesgrupper har ofta även utbildning i psykoterapi, såsom kognitiv beteendeterapi (KBT) och Acceptance and Commitment Therapy (ACT).

I en review och metaanalys (2018) fann man att KBT i randomiserade studier, genomförd i slutenvården under en sammanhållen intensivperiod eller i öppenvården under en begränsad period hade en signifikant effekt på subjektivt skattad MS-relaterad kognitiv fatigue. Även psykosocialt stöd, mindfulness och behandling med avspänningsövningar hade effekt. Dock var effekten jämfört med KBT betydligt svagare och studierna fick kritik för att det saknades långtidsdata. I denna review utvärderades inte effekt av ACT.<sup>58</sup>

ACT är en vidareutveckling av kognitiv beteendeterapi. Inom ACT arbetar man med acceptans för att inte behöva reagera impulsivt på det man känner och tänker utan i stället kunna agera utifrån vad situationen kräver, vad som är bra för tillfället och framför allt vad som är hjälpligt framåt. Det saknas vetenskapligt stöd för att använda ACT vid MS-fatigue. Däremot ger flera randomiserade studier stöd för att rehabiliteringsprogram med ACT vid

fatigue av annan genes ger förbättrad livskvalitet<sup>59</sup> med även långtidseffekt utvärderat efter 12 månader.<sup>60</sup>

### 3.3. Utredning och icke-farmakologisk behandling av motorisk fatigue

#### Utredning/tester/fynd

Sjukgymnast/fysioterapeut utreder motorisk fatigue för att ta ställning till om den är MS-relaterad eller kan beror på annan orsak. Information om antal, storlek och lokalisation av lesioner samt atrofi är av vikt för bedömning av om fatiguen beror på nervimpulsblockering, stimulikänslighet och/eller ökad kortikal aktivitet.

Det första steget är alltid att kartlägga hur patientens fatigue yttrar sig i vardagen, under arbetsdagen, vid fysisk aktivitet och levnadsvanor. Här kan diagnosspecifika frågeformulär med fördel användas: FSMC och WAQ-MS. Efter den subjektiva kartläggningsfasen fortsätter utredningen, med för funktionsgraden, lämpliga objektiva tester.

Vid EDSS 2,5-6,5 utförs det standardiserade gångtestet ”six-minute walk” (6MW) som är utformat för att utvärdera motorisk MS-fatigue.<sup>61</sup> Personen ska gå så fort och långt som möjligt på 6 minuter. Klarar man inte att gå i 6 minuter, så avbryts testet när det inte går att fortsätta. Testet ger en uppfattning om gångsträcka, medelhastighet (ref värde 100 meter/60 min) och om gånghastigheten sjunker med ökad sträcka samt vilka symtom på motorisk fatigue som utvecklas under testet. 6MW kan även vara en del i utredning av kognitiv fatigue, se ”Kognitiv utredning och behandling vid fatigue”.

Gångtestet kompletteras med neurostatus samt patientens skattning av symtom med Borgs symtomskala CR10<sup>62</sup> alternativt CR100.<sup>63</sup> Det senare för att erhålla tydlig graderad symtombild. Neurostatus och symtomskattning utförs före och efter gångtestet.

Vid EDSS 0-2 utförs det standardiserade löptestet ”coopertest” eller motsvarande på löpband.<sup>64</sup> Personen som utför testet ska springa så fort och långt som möjligt på 12 minuter. Klarar personen inte att springa i 12 minuter, så övergår hen till att gå så fort hen kan. Med detta test kan även VO<sub>2</sub>max beräknas.

Även löptestet kompletteras med ett neurostatus och patientens skattning av symtom med Borgs symtomskala CR10<sup>62</sup> alternativt CR100<sup>63</sup>. Neurostatus och symtomskattningen utförs före och efter löptestet.

Värmekänslighet kan med fördel testas med 6MW alternativt coopertest. Kroppstemperatur mäts företrädesvis med örontermometer, strax före test och sedan varje minut. Upprepade mätningar av kroppstemperaturen utförs för att säkrare identifiera värmekänslighet. Gångtest/coopertest kompletteras med patientens skattning av symtom med Borgs symtomskala CR10 alternativt CR100.

#### Blockering av nervcellssignalering

- ”Löpnings 2-5 km”, ”6-Min Walk”, ”EDSS gångförmåga”:
  - EDSS 0-2,5 löphastigheten retarderar under en viss löpsträcka
  - EDSS 3-4 (då patienten inte klarar av att springa), är medelgångshastighet < 100 meter/min (referens hastighet: normalhastighet 100 meter/min) och gånghastigheten retarderar under en längre gångsträcka
  - EDSS 4,5-7 begränsad gångsträcka < 500 meter och gånghastigheten retarderar under patients maximala gångsträcka
- Se även ovan under Medicinsk utredning och Utredning av kognitiv fatigue

Hjärnvävnadsskada med ökad kortikal aktivitet med funktionell omorganisation

- Gånghastighet < 100 meter/min alternativt begränsad gångsträcka < 500 meter i kombination med hög lesionsbörda i hjärnan (>20 lesioner)
- Se även ovan under Medicinsk och Neuropsykologisk utredning

## Behandling

I en Cochrane review (2015) rapporteras att aerobträning, styrketräning och kombinationsträning i randomiserade studier hade en signifikant effekt på subjektivt skattad MS-relaterad motorisk och kognitiv fatigue. Effekten av styrketräning var något lägre än aerobträning och kombinationsträning.<sup>33,65</sup> Ingen av de studier som hade inkluderat långtidsuppföljning kunde uppvisa någon signifikant skillnad i effekt på fatigue mellan träningsgrupp jämfört med kontrollgrupp. Detta visar att effekt av träning på fatigue är en ”färskvare”. Flertalet studier fokuserade brett på patienter med full eller låg grad av gångförmåga (EDSS 0-6,5), i ålder 18-64 år, och som var skovfria den senaste månaden före inklusion. Effektgraden var moderat, säkerhetsgraden hög vad gäller risk för skov. Kvaliteten av studierna var moderat, med kritik framför allt för studiepopulationernas storlek, att de inte var selekterade för fatigue, att fatigue inte var primary endpoint i flera studier och att det saknades definition av fatigue.<sup>33,34</sup>

Aerobträning har god effekt på MS-relaterad motorisk och kognitiv fatigue samt livskvalitet och tolereras ofta bra.<sup>66,67</sup> Aeroba träning kan utföras på olika sätt beroende på patientens funktionsnivå. Ju fler muskelgrupper som aktiveras, desto lättare är det att få optimal effekt av träningen. Träningen kan lämpligen utföras med träningscykel<sup>68-70</sup>, power walk på gåband<sup>71</sup>, med arm ben cykel<sup>72-74</sup> med armcykel<sup>75</sup> eller vattengymnastik<sup>76-78</sup>. Vid lindriga funktionsnedsättningar kan träningen även utföras på löpband och med roddmaskin<sup>67</sup>. 2-3 träningstillfällen per vecka rekommenderas. Initialt 50-60% av den maximala syreupptagningsförmågan (VO<sub>2</sub> -max) och med 60-80% av den beräknade max pulsen och med en träningstid på 10-40 min. Under de första 2-6 månaderna bör progression uppnås genom att öka träningsvolym, antingen med en längre träningstid eller genom en extra träningsdag. Efter denna period bör det testas om en högre träningsintensitet tolereras. Detta kan göras genom att ersätta en träning med intervallträning med intensitet på upp till 90% av VO<sub>2</sub>-max i slutet av de sista intervallerna. Vid aerob träning som utförs i intervaller kan intensiteten för varje intervall höjas successivt till 90 % VO<sub>2</sub> -max.<sup>67</sup>

De nationella riktlinjerna rekommenderar att hälso- och sjukvården:

- erbjuder aerobisk träning till personer med MS-relaterad trötthet, där fatiguen ger konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet (prio 6).<sup>67,79-81</sup>
- bör erbjuda gånginriktade rehabiliteringsinsatser, aerobisk träning till personer med MS och påverkad gångförmåga (prio 4)<sup>79,82</sup>, d.v.s. vid EDSS grad (2,5) 3,5-6,5. Kliniskt observeras att redan vid EDSS 2,5 kan gångförmågan vara påverkad på längre gångsträckor, framför allt för personer som uppger att de inte kan springa. Vid EDSS grad 3,5 är den för flertalet påverkad.
- kan erbjuda styrketräning till personer med MS-relaterad trötthet, där fatiguen ger konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet (prio 6)<sup>83-85</sup>
- bör erbjuda gånginriktade rehabiliteringsinsatser, motståndsträning (maxstyrketräning) till personer med MS och påverkad gångförmåga (prio 4)

Kyla har visat positiv effekt vid fatigue genom att förbättra motorisk uthållighet och synförmåga samt ge en subjektivt upplevd minskad kognitiv och motorisk fatigue.

Nedkylningen kan bl.a. utföras med kylväst.<sup>86</sup> Kyla har effekt både om kroppstemperaturen sjunker<sup>86</sup> men även om den är oförändrad<sup>87</sup>. Man antar att kylan har en indirekt effekt på de skadade nervtrådarna.<sup>88</sup>

Det är en fördel att planera träningsintensitet och fysisk aktivitet till en optimal individuell nivå. Om man efter en vila på 30-60 min fortfarande har någon form av fatigue har man ansträngt sig eller tränat för mycket. Detta förutsatt att man inte upplevde fatigue före aktiviteten. Om man dagen efter aktiviteten upplever ökad fatigue tyder det på för intensivt träningsprogram. Tillfälligt kan man överanstränga sig, bara man har möjlighet att vila och återfå krafterna inom en rimlig tid. För lite aktivitet är det om man bara vilar och inte utnyttjar sin fysiska förmåga. Om nervsystemet och muskulaturen inte stimuleras minskar den fysiska förmågan successivt.

För en del personer med MS, triggas fysisk aktivitet utökade symtom, under och omedelbart efter avslutad träning.<sup>89</sup> De utökade symtomen är temporära och normaliseras hos de flesta (85%) inom en halv till en timme efter träningen<sup>91</sup> De beror ofta på att kroppstemperaturen ökar under träningen<sup>90</sup>. Styrketräning orsakar ofta mindre höjning av kroppstemperaturen än uthållighetsträning. Oavsett vilken träningsmetod som tillämpas bör faktorer som påverkar kroppstemperaturen alltid övervägas och minimeras för att göra träningstillfället till en så positiv upplevelse som möjligt.<sup>90</sup>

Kliniska råd:

- vid styrketräningen vilopaus på 2-4 minuter mellan seten och olika övningar
- vid aeroba träningen rekommenderas ett utförande i intervaller, t.ex. intervaller om 4 minuter med 3 minuters vila mellan intervallerna
- träningen utförs i en sval, luftkonditionerad träningslokal
- kylväst vid behov, framför allt under sommarhalvåret, både i träning inom- och utomhus
- vila planeras i anslutning till avslutad träning, gärna i liggande position så att puls och kroppstemperatur går ned
- återhämtning av nervsystemet kan förstärkas med kyla i samband med vila eller kall dusch efter träning

### 3.4. Övriga icke farmakologiska behandlingar

Vilken eller vilka bakomliggande mekanismer som orsakar MS-fatigue i det enskilda fallet har avgörande betydelse för olika behandlingsstrategiers effekt. För närvarande finns det ingen konsensus för hur MS-fatigue generellt skall behandlas.<sup>91</sup> De icke farmakologiska terapierna verkar ofta ha mer signifikanta effekter på MS-fatigue än de farmakologiska behandlingarna<sup>57</sup>, men kräver i sin tur för flertalet en livsstilsförändring för att effekten ska vara hållbar över tid. Ovan har beskrivit det vetenskapliga stödet för bl.a. ACT, KBT och aerob träning.

I det kliniska arbetet är det viktigt att varje enskild patient utreds medicinskt, kognitivt och motoriskt av respektive yrkesgrupp, för att utesluta och behandla andra orsaker till icke MS-fatigue. Vid behov kan behandling av MS-fatigue vara multidisciplinär utifrån yrkesspecifik kompetens och genomförs individuellt eller i kursform. I jämförelse, har individuella insatser visat sig vara mera effektiva än kurser/program.<sup>92</sup>



### *3.4.1. Patientinformation om sjukdomsmekanismer (patofysiologiska mekanismer) vid MS-fatigue*

Att utbilda personer med MS i de bakomliggande patofysiologiska mekanismerna till MS-fatigue är viktigt, framför allt för personer som är aktiva i vardagen, arbetar eller studerar. De behöver få en djupare förståelse så att de själva kan styra upp sitt liv och i möjligaste mån kontrollera sin fatigue.

Utbildningen kan ges individuellt eller i grupp och med fördel av de yrkesgrupper som utreder MS-fatigue, d.v.s. läkare, neuropsykolog och fysioterapeut. Läkare handhar det medicinska, bl.a. MR-diagnostik (lesioner/atrofi), ryggmärgsvätskeprov, olika typer av prover och biverkningar av läkemedel. Patienten bör få information om hur patofysiologiska mekanismer vid fatigue påverkar kognitiva/psykiska respektive motoriska/fysiska funktioner samt vilka konsekvenser de kan orsaka i patientens vardag/arbetsliv.

### *3.4.2. Olika strategier och livsstilsförändringar vid MS-fatigue*

I det kliniska arbetet med personer som begränsas i vardagen av MS-fatigue är det naturligt att informera om och diskutera olika strategier för att erhålla en välfungerande vardag och god livskvalitet. Det är dock viktigt att innan information ges, att patientens fatigue är väl utredd. Råd om olika strategier skall utgå från den individuella problematiken med hänsyn till orsak och utlösande faktorer. Insatser kan ges av arbetsterapeut, fysioterapeut, kurator, läkare eller neuropsykolog. Vid multidisciplinära insatser är det viktigt att patienten får ett entydigt stöd. Det är en fördel om patienten förstår orsakssammanhang och åtgärdernas effektmekanismer så att åtgärder inte upplevs motstridiga. Som exempel kan nämnas en typisk patient; ålder 50, progressiv fas, EDSS 4 med fatigue orsakas både av blockeringar av nervsignal och hjärnatrofi som får uttalad kognitiv fatigue vid längre gångsträckor. Personen kan behöva energibesparande åtgärder under arbetsdagen med att använda el-drivet förflyttningshjälpmedel för att vara kognitivt alert under arbetsdagen, samtidigt som hen uppmuntras till aerob träning 2-3 gånger/vecka för att upprätthålla en god syreupptagningsförmåga för att långsiktigt motverka fatigue. Åtgärderna kan uppfattas motstridiga varför ett interdisciplinärt arbetssätt är viktigt för att patienten ska erhålla ett entydigt stöd.

Patienter med kognitiva svårigheter i vardagliga aktiviteter kan behöva stöd av en arbetsterapeut för att komma till rätta med sin fatigue, genom kartläggning av hur fatiguen yttrar sig och därefter på ett systematiskt sätt få in kognitiva strategier, förskriva kognitiva hjälpmedel och livsstilsförändringar i vardagen.

Vid komplexa problem med MS-fatigue enskilt eller i kombination med psykisk ohälsa kan insatser som omfattar både metakognitiva och kognitiva strategier samt livsstilsförändringar vara motiverade med psykosociala stödinsatser av kurator och psykiska stödinsatser av neuropsykolog, var för sig eller i kombination.

Strategier vid MS omfattas av 5 huvudområden 1) prioritera, 2) planera och organisera, 3) energi besparande strategier (hjälpmedel, förflyttningshjälpmedel, anpassningar), 4) energi uppbyggande strategier (träning) 5) energi lagrande strategier (yoga, meditation, vila, kyla).

### *3.4.3. Fatigue program/kurser*

De nationella riktlinjerna rekommenderar att hälso- och sjukvården:

- erbjuder kurser i hantering av MS-relaterad trötthet till personer med MS-relaterad trötthet, där fatiguen ger konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet (prioritet 6).<sup>93-96</sup>

Fatigue utbildningar/kurser som omfattar en kombination av både fysiska och kognitiva/psykologiska interventioner har visat sig vara mer framgångsrik för att minska fatigue jämfört med kurser som endast omfattar en av interventionerna. De två mest kända programmen som omfattar en kombination av interventioner är FACETS (Fatigue: Applying Cognitive Behavioral and Energy effectiveness Techniques to life Style)<sup>93,97</sup> och EXIMS (pragmatic EXercise Intervention in people with MS).<sup>98</sup>

#### *Program/kurser med fysiska och kognitiva/psykologiska interventioner*

Effekt av FACETS har studerats i en mycket väl utformad randomiserad placebokontrollerad studie där 164 patienter med MS inkluderades och slumpmässigt randomiserades till programmet FACETS eller till vanlig vård. Studien visade signifikant effekt av FACETS programmet på kognitiv och fysisk/motorisk fatigue. Den minskade graden av fatigue kunde även verifieras efter avslutade intervention efter 1 och 4<sup>93</sup> månader samt efter 1 år.<sup>97</sup> FACETS programmet genomförs med en KBT-lik metod där frågeformulär används på ett interaktivt sätt och där man arbetar med strategier, energisparande åtgärder och där fysisk träning ingår. Frågeformuläret är tu delat med en del som består av frågor om i vilken utsträckning man använder olika strategier för att komma tillrätta med sin fatigue. I den andra delen ska man ta ställning till om nya strategier medför någon förändring i livskvaliteten. Kursen består av ett sex veckors strukturerat program där kursdeltagarna träffas regelbundet.<sup>93</sup>

Även EXIMS-programmet är studerat med en välgjord randomiserad studie, där 120 personer med MS slumpmässigt randomiserades till det 3 månaders träningsprogrammet "EXIMS" eller till vanlig vård. Fokus i programmet EXIMS var träning som kombinerades med strategier och energisparande åtgärder. Dess primära syfte var att utvärdera effekten av det kombinerade fysiska och kognitiva/psykologiska program på självrapporterat träningsbeteendet. Resultaten visade inte bara god följsamhet utan även signifikant minskad fatigue, både kognitiv och motorisk/fysisk.<sup>98</sup>

Resultaten ger ett signifikant vetenskapligt stöd att fatigue utbildning/kurser skall omfatta fysisk och kognitiva/psykologiska interventioner, så att deltagarnas behov kan styra vilken /vilka interventioner som skall ingå för den enskilda personen.

I förhållande till resultaten från ovannämnda två studier (FACETS och EXINS), är det värt att nämna att de nuvarande NICE-rekommendationerna för patienter med MS och i synnerhet med MS-fatigue inkluderar inte bara fysiska eller kognitiva interventioner utan ger också stöd för träningsinterventioner som pågår över tid. Dock saknas studier som utvärderat långtidseffekt av träning på fatigue. Därtill poängteras i NICE-rekommendationerna att framför allt personer med MS med moderata funktionsnedsättningar (EDSS  $\geq$  4) skall erbjudas program som omfattar aerob och submaximal progressiv styrketräning i kombination med kognitiva beteendemetoder.<sup>48</sup> Trots programmets signifikanta resultat, så har det visat sig att individuella åtgärder är mera effektiva än kurser/program.<sup>92</sup>

#### *Program/kurser med kognitiva interventioner*

Energy conservation management (ECM), är ett koncept som ursprungligen är framtaget för hantering av fatigue som är sekundär till kroniska sjukdomar, d.v.s. inte MS-specifik fatigue.<sup>99</sup> Metoden är en välkänd inom fatigue rehabilitering och genomförs av arbetsterapeut.<sup>100</sup> Den finns översatt till svenska förhållanden och går under namnet "Att hantera fatigue".<sup>101</sup> ECM handlar om att lära personer med MS att identifiera och modifiera sina aktiviteter, genom systematisk analys av dagliga aktiviteter, hemma och fritiden i syfte

att minska inverkan av fatigue i vardagen.<sup>102</sup> ECM-grupprogrammet är framtaget av Packer et.al. år 1996.<sup>92</sup> Programmet kan genomföras på olika sätt; i klinik, telefonkonferens, självstudie eller som online utbildning. I en review från 2013<sup>91</sup> som granskade studier baserade på ECM-programmet, framgick att MS-relaterad trötthet effektivt minskade kortvarigt jämfört med kontroller som inte fick någon behandling samt att långtids utvärdering saknades.

I en nyligen publicerad randomiserad studie (2017) undersöktes effekten av ”ECM” på fatigue och delaktighet på personer med svår primär MS-fatigue.<sup>91</sup> Individuellt utformad ECM som genomfördes under ledning av arbetsterapeuter jämfördes med en informationsbaserad kontrollgrupp, båda interventionerna genomfördes under en 4 månaders period i öppenvårds rehabilitering. ECM-gruppen erhöll det av Packer et al. utvecklade programmet<sup>92</sup> bestående av 12 tillfällen och informationsgruppen erhöll vid tre tillfällen standardiserad MS-fatigue information genomförd av MS-sjuksköterska. Resultaten visade inga signifikanta skillnader mellan grupperna för subjektivt upplevd fatigue (Checklist Individual Strength) eller delaktighet (Impact on Participation and Autonomy scale). För grupperna var för sig visade resultaten inte heller någon klinisk relevant effekt på fatigue, förutom i ECM-gruppen i utvärderingen mellan tidsintervallet 8:de och 16:de veckan.

ECM-metoden har även använts som del behandling i multidisciplinära fatigue program<sup>17,103</sup> och resultaten visade ingen signifikant skillnad jämfört med kontrollerna.

## 4. Utvärdering

Utvärdering av fatigue utförs med fördel med både subjektiva skattningsskalor och objektiva tester. Vid val av skattningsskalor och tester är det viktigt att använda diagnosspecifika väl psykometriskt testade instrument. Vid utvärdering är det viktigt att minimera faktorer som kan utgöra felkällor, bl.a. test tid på dygnet, ansträngningsgrad i nära anslutning samt omgivande temperatur. Vid misstanke om och utvärdering av kognitiv fatigue, är det en fördel att kombinera objektiva kognitiva och motoriska tester.

### 4.1. Frågeformulär som omfattar flera dimensioner om fatigue

- Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions (FSMC), framtagen för att subjektivt identifiera och utvärdera fatigue vid MS (diagnosspecifik) av neuropsykolog Penner et. al. år 1995. Summering av poäng görs sammantaget och separat för kognitiva och motorisk fatigue. Poängen utgör underlaget för utfallet som graderas i: ingen, mild, moderat eller svår fatigue.<sup>104</sup> Tillgänglig i <https://neuroreg.se/>
- Fatigue Severity Scale, framtagen för att subjektivt identifiera och utvärdera fatigue, ej diagnosspecifik, psykometriskt testad på MS-patienter 1989 av Krupp et.al.<sup>111</sup>
- Fatigue Impact Scale (FIS), framtagen för att subjektivt identifiera och utvärdera fatigue, ej diagnosspecifik, 1994 av Fisk.<sup>105</sup>
- Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), utvecklad från FIS till en MS-specifik skala, 2010 av Mills et. al.<sup>106</sup>

### 4.2. Kognitiva test

- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), framtagen för att utvärdera informations processhastighet vid hjärnskada, 1974 av Gronwall et. al.<sup>107</sup> Psykometriskt testad för att utvärdera uppmärksamhet och informations processhastighet vid MS<sup>108</sup> och prediktera kognitiv fatigue vid MS<sup>109</sup>

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT). SDMT utvecklades ursprungligen som ett effektivitetstest för inlärnings- och bearbetningshastighet för barn, 1913 av Pyle.<sup>117-119</sup>
- I en nyligen publicerad reviewartikel ger forskningen tydlig tillförlitlighet och giltighet att användas vid MS. Man har även identifierat att det behövs en förändring på minst 10 procent för att förändringen ska ha klinisk relevans.<sup>110</sup>

#### 4.3. Motoriska/fysiska test

- Six-minute walk (6MW), framtagen för att utvärdera gånghastighet/sträcka och motorisk fatigue vid MS, 2008 av Goldman.<sup>61</sup> 6MW är en vidareutveckling från Six-minute walk test (6MWT). 6MWT utvecklades ursprungligen som ett gångtest för personer med hjärt- och lungsjukdomar, 1982 av Butlans.<sup>111</sup> I den MS-specifika vidareutvecklingen, 6MW, får patienten inte stanna och vila under testet.<sup>61</sup> Testet ger en uppfattning om gångsträcka, medelhastighet (ref värde 100 meter/60 min) och om gånghastigheten sjunker med ökad sträcka. Under testet kan gånganalys utföras samt notering av symtom på motorisk fatigue. 6MW kan även vara en del i utredning av kognitiv fatigue, se ”Kognitiv utredning och behandling vid fatigue”.
- Coopertest, framtagen för att utvärdera konditionen.<sup>64</sup> Personen som utför testet ska springa så fort och långt som möjligt på 12 minuter. Klarar personen inte att springa i 12 minuter, så övergår hen till att gå så fort hen kan. Med detta test kan även VO<sub>2</sub>max beräknas.
- 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12), framtagen för att subjektivt utvärdera MS-specifik motorisk fatigue utifrån gångförmåga, 2003 av Hobart et. al.<sup>112</sup>
- Borgs symtomskala CR10<sup>62</sup> alternativt CR100<sup>63</sup> är framtagna för att subjektivt utvärdera grad av MS symtom som uppkommer under ett test, t.ex. vid 6MW eller Coopertest.

#### Referenslista

- (1) Finsterer, J.; Mahjoub, S. Z. Fatigue in Healthy and Diseased Individuals. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* **2014**, *31* (5), 562–575. <https://doi.org/10.1177/1049909113494748>.
- (2) 1177. Trötthet Vid Sjukdom - Fatigue [Internet]. Senast Uppdaterad 2020-04-17. <https://www.1177.se/Sjukdomar--Besvar/Hjarna-Och-Nerver/Langvarig-Trotthet-Och-Narkolepsi/Trotthet-Vid-Sjukdom---Fatigue/>.
- (3) Mills, R. J.; Young, C. A. A Medical Definition of Fatigue in Multiple Sclerosis. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* **2008**, *101* (1), 49–60. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm122>.
- (4) Barak, Y.; Achiron, A. Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis: Findings from a Two-Wave Screening Project. *J. Neurol. Sci.* **2006**, *245* (1–2), 73–76. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.09.015>.
- (5) Leocani, L.; Colombo, B.; Comi, G. Physiopathology of Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **2008**, *29 Suppl 2*, S241–243. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0950-1>.
- (6) Morris, M. E.; Cantwell, C.; Vowels, L.; Dodd, K. Changes in Gait and Fatigue from Morning to Afternoon in People with Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2002**, *72* (3), 361–365. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.3.361>.
- (7) Comi, G.; Leocani, L.; Rossi, P.; Colombo, B. Physiopathology and Treatment of Fatigue in Multiple Sclerosis. *J. Neurol.* **2001**, *248* (3), 174–179. <https://doi.org/10.1007/s004150170222>.

- (8) Hautecoeur, P.; Forzy, G.; Gallois, P.; Demirbilek, V.; Feugas, O. Variations of IL2, IL6, TNF Alpha Plasmatic Levels in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Acta Neurol. Belg.* **1997**, *97* (4), 240–243.
- (9) Burke, D.; Kiernan, M. C.; Bostock, H. Excitability of Human Axons. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **2001**, *112* (9), 1575–1585. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00595-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00595-8).
- (10) Kaji, R. Physiology of Conduction Block in Multifocal Motor Neuropathy and Other Demyelinating Neuropathies. *Muscle Nerve* **2003**, *27* (3), 285–296. <https://doi.org/10.1002/mus.10273>.
- (11) Vucic, S.; Burke, D.; Kiernan, M. C. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms and Management. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **2010**, *121* (6), 809–817. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.12.013>.
- (12) Waxman, S. G. Mechanisms of Disease: Sodium Channels and Neuroprotection in Multiple Sclerosis-Current Status. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2008**, *4* (3), 159–169. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0735>.
- (13) Rasminsky, M. The Effects of Temperature on Conduction in Demyelinated Single Nerve Fibers. *Arch. Neurol.* **1973**, *28* (5), 287–292. <https://doi.org/10.1001/archneur.1973.00490230023001>.
- (14) Sepulcre, J.; Masdeu, J. C.; Goñi, J.; Arrondo, G.; Vélez de Mendizábal, N.; Bejarano, B.; Villoslada, P. Fatigue in Multiple Sclerosis Is Associated with the Disruption of Frontal and Parietal Pathways. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2009**, *15* (3), 337–344. <https://doi.org/10.1177/1352458508098373>.
- (15) Pellicano, C.; Gallo, A.; Li, X.; Ikonomidou, V. N.; Evangelou, I. E.; Ohayon, J. M.; Stern, S. K.; Ehrmantraut, M.; Cantor, F.; McFarland, H. F.; Bagnato, F. Relationship of Cortical Atrophy to Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* **2010**, *67* (4), 447–453. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.48>.
- (16) Yaldizli, Ö.; Glassl, S.; Sturm, D.; Papadopoulou, A.; Gass, A.; Tettenborn, B.; Putzki, N. Fatigue and Progression of Corpus Callosum Atrophy in Multiple Sclerosis. *J. Neurol.* **2011**, *258* (12), 2199–2205. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6091-0>.
- (17) Kos, D.; Duportail, M.; D’hooghe, M.; Nagels, G.; Kerckhofs, E. Multidisciplinary Fatigue Management Programme in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2007**, *13* (8), 996–1003. <https://doi.org/10.1177/1352458507078392>.
- (18) Cantor, F. Central and Peripheral Fatigue: Exemplified by Multiple Sclerosis and Myasthenia Gravis. *PM R* **2010**, *2* (5), 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.04.012>.
- (19) Téllez, N.; Alonso, J.; Rfo, J.; Tintoré, M.; Nos, C.; Montalban, X.; Rovira, A. The Basal Ganglia: A Substrate for Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neuroradiology* **2008**, *50* (1), 17–23. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0304-3>.
- (20) Niepel, G.; Tench, C. R.; Morgan, P. S.; Evangelou, N.; Auer, D. P.; Constantinescu, C. S. Deep Gray Matter and Fatigue in MS: A T1 Relaxation Time Study. *J. Neurol.* **2006**, *253* (7), 896–902. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0128-9>.
- (21) Genova, H. M.; Rajagopalan, V.; Deluca, J.; Das, A.; Binder, A.; Arjunan, A.; Chiaravalloti, N.; Wylie, G. Examination of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis Using Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging. *PLoS One* **2013**, *8* (11), e78811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078811>.
- (22) Filippi, M.; Rocca, M. A.; Colombo, B.; Falini, A.; Codella, M.; Scotti, G.; Comi, G. Functional Magnetic Resonance Imaging Correlates of Fatigue in Multiple Sclerosis. *NeuroImage* **2002**, *15* (3), 559–567. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1011>.

- (23) Rocca, M. A.; Matthews, P. M.; Caputo, D.; Ghezzi, A.; Falini, A.; Scotti, G.; Comi, G.; Filippi, M. Evidence for Widespread Movement-Associated Functional MRI Changes in Patients with PPMS. *Neurology* **2002**, *58* (6), 866–872. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.6.866>.
- (24) Colosimo, C.; Millefiorini, E.; Grasso, M. G.; Vinci, F.; Fiorelli, M.; Koudriavtseva, T.; Pozzilli, C. Fatigue in MS Is Associated with Specific Clinical Features. *Acta Neurol. Scand.* **1995**, *92* (5), 353–355. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb00145.x>.
- (25) Bamer, A. M.; Johnson, K. L.; Amtmann, D.; Kraft, G. H. Prevalence of Sleep Problems in Individuals with Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2008**, *14* (8), 1127–1130. <https://doi.org/10.1177/1352458508092807>.
- (26) Tachibana, N.; Howard, R. S.; Hirsch, N. P.; Miller, D. H.; Moseley, I. F.; Fish, D. Sleep Problems in Multiple Sclerosis. *Eur. Neurol.* **1994**, *34* (6), 320–323. <https://doi.org/10.1159/000117070>.
- (27) Bamer, A. M.; Johnson, K. L.; Amtmann, D. A.; Kraft, G. H. Beyond Fatigue: Assessing Variables Associated with Sleep Problems and Use of Sleep Medications in Multiple Sclerosis. *Clin. Epidemiol.* **2010**, *2010* (2), 99–106. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S10425>.
- (28) Ferini-Strambi, L. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* **2011**, *99*, 1139–1146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52007-4.00025-4>.
- (29) Lobentanz, I. S.; Asenbaum, S.; Vass, K.; Sauter, C.; Klösch, G.; Kollegger, H.; Kristoferitsch, W.; Zeitlhofer, J. Factors Influencing Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: Disability, Depressive Mood, Fatigue and Sleep Quality. *Acta Neurol. Scand.* **2004**, *110* (1), 6–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00257.x>.
- (30) Attarian, H. P.; Brown, K. M.; Duntley, S. P.; Carter, J. D.; Cross, A. H. The Relationship of Sleep Disturbances and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* **2004**, *61* (4), 525–528. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.4.525>.
- (31) Motl, R. W.; Suh, Y.; Weikert, M.; Dlugonski, D.; Balantrapu, S.; Sandroff, B. Fatigue, Depression, and Physical Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from a Prospective, 18-Month Study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2012**, *1* (1), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2011.08.003>.
- (32) Manjaly, Z.-M.; Harrison, N. A.; Critchley, H. D.; Do, C. T.; Stefanics, G.; Wenderoth, N.; Lutterotti, A.; Müller, A.; Stephan, K. E. Pathophysiological and Cognitive Mechanisms of Fatigue in Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2019**, *90* (6), 642–651. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050>.
- (33) Heine, M.; van de Port, I.; Rietberg, M. B.; van Wegen, E. E. H.; Kwakkel, G. Exercise Therapy for Fatigue in Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, No. 9, CD009956. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009956.pub2>.
- (34) Andreasen, A. K.; Stenager, E.; Dalgas, U. The Effect of Exercise Therapy on Fatigue in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2011**, *17* (9), 1041–1054. <https://doi.org/10.1177/1352458511401120>.
- (35) Motl, R. W.; McAuley, E.; Snook, E. M. Physical Activity and Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2005**, *11* (4), 459–463. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1188oa>.
- (36) Kroencke, D. C.; Lynch, S. G.; Denney, D. R. Fatigue in Multiple Sclerosis: Relationship to Depression, Disability, and Disease Pattern. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2000**, *6* (2), 131–136. <https://doi.org/10.1177/135245850000600213>.
- (37) Mohr, D. C.; Hart, S. L.; Fonareva, I.; Tasch, E. S. Treatment of Depression for Patients with Multiple Sclerosis in Neurology Clinics. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2006**, *12* (2), 204–208. <https://doi.org/10.1191/135248506ms1265oa>.

- (38) Krupp, L. B.; Serafin, D. J.; Christodoulou, C. Multiple Sclerosis-Associated Fatigue. *Expert Rev. Neurother.* **2010**, *10* (9), 1437–1447. <https://doi.org/10.1586/ern.10.99>.
- (39) Laughlin, M. H.; Davis, M. J.; Secher, N. H.; van Lieshout, J. J.; Arce-Esquivel, A. A.; Simmons, G. H.; Bender, S. B.; Padilla, J.; Bache, R. J.; Merkus, D.; Duncker, D. J. Peripheral Circulation. *Compr. Physiol.* **2012**, *2* (1), 321–447. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100048>.
- (40) Amato, M. P.; Portaccio, E. Management Options in Multiple Sclerosis-Associated Fatigue. *Expert Opin. Pharmacother.* **2012**, *13* (2), 207–216. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.647767>.
- (41) Induruwa, I.; Constantinescu, C. S.; Gran, B. Fatigue in Multiple Sclerosis - a Brief Review. *J. Neurol. Sci.* **2012**, *323* (1–2), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.007>.
- (42) Svenningsson, A.; Falk, E.; Celius, E. G.; Fuchs, S.; Schreiber, K.; Berkö, S.; Sun, J.; Penner, I.-K.; Tynergy Trial Investigators. Natalizumab Treatment Reduces Fatigue in Multiple Sclerosis. Results from the TYNERGY Trial; a Study in the Real Life Setting. *PloS One* **2013**, *8* (3), e58643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058643>.
- (43) Planche, V.; Moisset, X.; Morello, R.; Dumont, E.; Gibelin, M.; Charré-Morin, J.; Saubusse, A.; Mondou, A.; Reuter, F.; Defer, G.; Pelletier, J.; Brochet, B.; Clavelou, P. Improvement of Quality of Life and Its Relationship with Neuropsychiatric Outcomes in Patients with Multiple Sclerosis Starting Treatment with Natalizumab: A 3-Year Follow-up Multicentric Study. *J. Neurol. Sci.* **2017**, *382*, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.10.008>.
- (44) Wickström, A.; Dahle, C.; Vrethem, M.; Svenningsson, A. Reduced Sick Leave in Multiple Sclerosis after One Year of Natalizumab Treatment. A Prospective Ad Hoc Analysis of the TYNERGY Trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2014**, *20* (8), 1095–1101. <https://doi.org/10.1177/1352458513517590>.
- (45) Hayes, K. C. The Use of 4-Aminopyridine (Fampridine) in Demyelinating Disorders. *CNS Drug Rev.* **2004**, *10* (4), 295–316. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2004.tb00029.x>.
- (46) Socialstyrelsen. Nationella Riktlinjer För Vård Vid Multipel Skleros (MS). [Vetenskapligt Underlag. Bilaga]. 2016. <http://Docplayer.Se/14795887-Nationella-Riktlinjer-for-Vard-Vid-Multipel-Skleros-Ms-Vetenskapligt-Underlag-Bilaga.Html>.
- (47) Zeller, D.; Reiners, K.; Bräuninger, S.; Buttmann, M. Central Motor Conduction Time May Predict Response to Fampridine in Patients with Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2014**, *85* (6), 707–709. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306860>.
- (48) National Clinical Guideline Centre (UK). *Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care*; National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines; National Institute for Health and Care Excellence (UK): London, 2014.
- (49) A Randomized Controlled Trial of Amantadine in Fatigue Associated with Multiple Sclerosis. The Canadian MS Research Group. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* **1987**, *14* (3), 273–278. <https://doi.org/10.1017/s0317167100026603>.
- (50) Cohen, R. A.; Fisher, M. Amantadine Treatment of Fatigue Associated with Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* **1989**, *46* (6), 676–680. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420096030>.
- (51) Geisler, M. W.; Sliwinski, M.; Coyle, P. K.; Masur, D. M.; Doscher, C.; Krupp, L. B. The Effects of Amantadine and Pemoline on Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* **1996**, *53* (2), 185–188. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550020101021>.
- (52) Krupp, L. B.; Coyle, P. K.; Doscher, C.; Miller, A.; Cross, A. H.; Jandorf, L.; Halper, J.; Johnson, B.; Morgante, L.; Grimson, R. Fatigue Therapy in Multiple Sclerosis: Results

- of a Double-Blind, Randomized, Parallel Trial of Amantadine, Pemoline, and Placebo. *Neurology* **1995**, *45* (11), 1956–1961. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.11.1956>.
- (53) Ledinek, A. H.; Sajko, M. C.; Rot, U. Evaluating the Effects of Amantadin, Modafinil and Acetyl-L-Carnitine on Fatigue in Multiple Sclerosis--Result of a Pilot Randomized, Blind Study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2013**, *115 Suppl 1*, S86-89. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.029>.
- (54) Möller, F.; Poettgen, J.; Broemel, F.; Neuhaus, A.; Daumer, M.; Heesen, C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study with Modafinil for Treatment of Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2011**, *17* (8), 1002–1009. <https://doi.org/10.1177/1352458511402410>.
- (55) Lange, R.; Volkmer, M.; Heesen, C.; Liepert, J. Modafinil Effects in Multiple Sclerosis Patients with Fatigue. *J. Neurol.* **2009**, *256* (4), 645–650. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0152-7>.
- (56) Stankoff, B.; Waubant, E.; Confavreux, C.; Edan, G.; Debouverie, M.; Rumbach, L.; Moreau, T.; Pelletier, J.; Lubetzki, C.; Clanet, M.; French Modafinil Study Group. Modafinil for Fatigue in MS: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Neurology* **2005**, *64* (7), 1139–1143. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158272.27070.6A>.
- (57) Asano, M.; Finlayson, M. L. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Mult. Scler. Int.* **2014**, *2014*, 798285. <https://doi.org/10.1155/2014/798285>.
- (58) Jacobsen, H. B.; Kallestad, H.; Landrø, N. I.; Borchgrevink, P. C.; Stiles, T. C. Processes in Acceptance and Commitment Therapy and the Rehabilitation of Chronic Fatigue. *Scand. J. Psychol.* **2017**, *58* (3), 211–220. <https://doi.org/10.1111/sjop.12363>.
- (59) Brugnera, A.; Nordstrand Jacobsen, T.; Woodhouse, A.; Compare, A.; Børsting Jacobsen, H. Effectiveness of an ACT-Based Rehabilitation Program for the Treatment of Chronic Fatigue: Results from a 12-Months Longitudinal Study. *Scand. J. Psychol.* **2021**, *62* (1), 41–50. <https://doi.org/10.1111/sjop.12672>.
- (60) Miller, P.; Soundy, A. The Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions for the Management of Fatigue Related Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **2017**, *381*, 41–54. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.012>.
- (61) Goldman, M. D.; Marrie, R. A.; Cohen, J. A. Evaluation of the Six-Minute Walk in Multiple Sclerosis Subjects and Healthy Controls. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2008**, *14* (3), 383–390. <https://doi.org/10.1177/1352458507082607>.
- (62) Borg, G. Borg's Perceived Exertion and Pain [Internet]. 1998. Scales. <https://psycnet.apa.org/Record/1998-07179-000>.
- (63) Borg, G., & Borg, E. (2001). A New Generation of Scaling Methods: Level-Anchored Ratio Scaling. *Psychologica*, *28*, 15-45.
- (64) Cooper, K. H. *Aerobics*; Bantam Books: Toronto [Canada]; New York [N.Y.], 1980.
- (65) Kjølhede, T.; Vissing, K.; Dalgas, U. Multiple Sclerosis and Progressive Resistance Training: A Systematic Review. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2012**, *18* (9), 1215–1228. <https://doi.org/10.1177/1352458512437418>.
- (66) Mokhtarzade, M.; Ranjbar, R.; Majdinasab, N.; Patel, D.; Molanouri Shamsi, M. Effect of Aerobic Interval Training on Serum IL-10, TNF $\alpha$ , and Adipokines Levels in Women with Multiple Sclerosis: Possible Relations with Fatigue and Quality of Life. *Endocrine* **2017**, *57* (2), 262–271. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1337-y>.
- (67) Dalgas, U.; Stenager, E.; Ingemann-Hansen, T. Multiple Sclerosis and Physical Exercise: Recommendations for the Application of Resistance-, Endurance- and



- Combined Training. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2008**, *14* (1), 35–53. <https://doi.org/10.1177/1352458507079445>.
- (68) Heesen, C.; Gold, S. M.; Hartmann, S.; Mladek, M.; Reer, R.; Braumann, K.-M.; Wiedemann, K.; Schulz, K.-H. Endocrine and Cytokine Responses to Standardized Physical Stress in Multiple Sclerosis. *Brain. Behav. Immun.* **2003**, *17* (6), 473–481. [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(03\)00077-1](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00077-1).
- (69) Kileff, J.; Ashburn, A. A Pilot Study of the Effect of Aerobic Exercise on People with Moderate Disability Multiple Sclerosis. *Clin. Rehabil.* **2005**, *19* (2), 165–169. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr839oa>.
- (70) Oken, B. S.; Kishiyama, S.; Zajdel, D.; Bourdette, D.; Carlsen, J.; Haas, M.; Hugos, C.; Kraemer, D. F.; Lawrence, J.; Mass, M. Randomized Controlled Trial of Yoga and Exercise in Multiple Sclerosis. *Neurology* **2004**, *62* (11), 2058–2064. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129534.88602.5c>.
- (71) van den Berg, M.; Dawes, H.; Wade, D. T.; Newman, M.; Burridge, J.; Izadi, H.; Sackley, C. M. Treadmill Training for Individuals with Multiple Sclerosis: A Pilot Randomised Trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2006**, *77* (4), 531–533. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.064410>.
- (72) Petajan, J. H.; Gappmaier, E.; White, A. T.; Spencer, M. K.; Mino, L.; Hicks, R. W. Impact of Aerobic Training on Fitness and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* **1996**, *39* (4), 432–441. <https://doi.org/10.1002/ana.410390405>.
- (73) Ponichtera-Mulcare, J. A. Change in Aerobic Fitness of Patients with Multiple Sclerosis during a 6-month Training Program. <https://doi.org/10.1080/15438629709512089>. *Sports Med Train Rehabil* 1997 *7* 265–72.
- (74) Rodgers, M. M.; Mulcare, J. A.; King, D. L.; Mathews, T.; Gupta, S. C.; Glaser, R. M. Gait Characteristics of Individuals with Multiple Sclerosis before and after a 6-Month Aerobic Training Program. *J. Rehabil. Res. Dev.* **1999**, *36* (3), 183–188.
- (75) Marsh H, Alexander J, Costello E. Short-Term Exercise Programme Effect on Physical Work Capacity. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; *67*: 644.
- (76) Gehlsen, G.; Beekman, K.; Assmann, N.; Winant, D.; Seidle, M.; Carter, A. Gait Characteristics in Multiple Sclerosis: Progressive Changes and Effects of Exercise on Parameters. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **1986**, *67* (8), 536–539.
- (77) Gehlsen, G. M.; Grigsby, S. A.; Winant, D. M. Effects of an Aquatic Fitness Program on the Muscular Strength and Endurance of Patients with Multiple Sclerosis. *Phys. Ther.* **1984**, *64* (5), 653–657. <https://doi.org/10.1093/ptj/64.5.653>.
- (78) Sutherland, G.; Andersen, M. B.; Stoové, M. A. Can Aerobic Exercise Training Affect Health-Related Quality of Life for People with Multiple Sclerosis? *J. Sport Exerc. Psychol.* **2001**, *23* (2), 122–135. <https://doi.org/10.1123/jsep.23.2.122>.
- (79) Dettmers, C.; Sulzmann, M.; Ruchay-Plössl, A.; Gütler, R.; Vieten, M. Endurance Exercise Improves Walking Distance in MS Patients with Fatigue. *Acta Neurol. Scand.* **2009**, *120* (4), 251–257. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01152.x>.
- (80) Geddes, E. L.; Costello, E.; Raivel, K.; Wilson, R. The Effects of a Twelve-Week Home Walking Program on Cardiovascular Parameters and Fatigue Perception of Individuals with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Cardiopulm. Phys. Ther. J.* **2009**, *20* (1), 5–12.
- (81) Mostert, S.; Kesselring, J. Effects of a Short-Term Exercise Training Program on Aerobic Fitness, Fatigue, Health Perception and Activity Level of Subjects with Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2002**, *8* (2), 161–168. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms779oa>.

- (82) Romberg, A.; Virtanen, A.; Ruutiainen, J. Long-Term Exercise Improves Functional Impairment but Not Quality of Life in Multiple Sclerosis. *J. Neurol.* **2005**, *252* (7), 839–845. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0759-2>.
- (83) Dodd, K. J.; Taylor, N. F.; Shields, N.; Prasad, D.; McDonald, E.; Gillon, A. Progressive Resistance Training Did Not Improve Walking but Can Improve Muscle Performance, Quality of Life and Fatigue in Adults with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2011**, *17* (11), 1362–1374. <https://doi.org/10.1177/1352458511409084>.
- (84) Dalgas, U.; Stenager, E.; Jakobsen, J.; Petersen, T.; Hansen, H. J.; Knudsen, C.; Overgaard, K.; Ingemann-Hansen, T. Fatigue, Mood and Quality of Life Improve in MS Patients after Progressive Resistance Training. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2010**, *16* (4), 480–490. <https://doi.org/10.1177/1352458509360040>.
- (85) Tarakci, E.; Yeldan, I.; Huseyinsinoglu, B. E.; Zenginler, Y.; Eraksoy, M. Group Exercise Training for Balance, Functional Status, Spasticity, Fatigue and Quality of Life in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Clin. Rehabil.* **2013**, *27* (9), 813–822. <https://doi.org/10.1177/0269215513481047>.
- (86) Schwid, S. R.; Petrie, M. D.; Murray, R.; Leitch, J.; Bowen, J.; Alquist, A.; Pelligrino, R.; Roberts, A.; Harper-Bennie, J.; Milan, M. D.; Guisado, R.; Luna, B.; Montgomery, L.; Lamparter, R.; Ku, Y.-T.; Lee, H.; Goldwater, D.; Cutter, G.; Webbon, B.; NASA/MS Cooling Study Group. A Randomized Controlled Study of the Acute and Chronic Effects of Cooling Therapy for MS. *Neurology* **2003**, *60* (12), 1955–1960. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000070183.30517.2f>.
- (87) Beenakker, E. A.; Oparina, T. I.; Hartgring, A.; Teelken, A.; Arutjunyan, A. V.; De Keyser, J. Cooling Garment Treatment in MS: Clinical Improvement and Decrease in Leukocyte NO Production. *Neurology* **2001**, *57* (5), 892–894. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.5.892>.
- (88) Burke, D.; Mogyoros, I.; Vagg, R.; Kiernan, M. C. Temperature Dependence of Excitability Indices of Human Cutaneous Afferents. *Muscle Nerve* **1999**, *22* (1), 51–60. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199901\)22:1<51::aid-mus9>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199901)22:1<51::aid-mus9>3.0.co;2-q).
- (89) Smith, R. M.; Adeney-Steel, M.; Fulcher, G.; Longley, W. A. Symptom Change with Exercise Is a Temporary Phenomenon for People with Multiple Sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2006**, *87* (5), 723–727. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.01.015>.
- (90) White, A. T.; Wilson, T. E.; Davis, S. L.; Petajan, J. H. Effect of Precooling on Physical Performance in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2000**, *6* (3), 176–180. <https://doi.org/10.1177/135245850000600307>.
- (91) Blikman, L. J.; van Meeteren, J.; Twisk, J. W.; de Laat, F. A.; de Groot, V.; Beckerman, H.; Stam, H. J.; Bussmann, J. B.; TREFAMS-ACE study group. Effectiveness of Energy Conservation Management on Fatigue and Participation in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2017**, *23* (11), 1527–1541. <https://doi.org/10.1177/1352458517702751>.
- (92) Tur, C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* **2016**, *18* (6), 26. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0411-8>.
- (93) Thomas, S.; Thomas, P. W.; Kersten, P.; Jones, R.; Green, C.; Nock, A.; Slingsby, V.; Smith, A. D.; Baker, R.; Galvin, K. T.; Hillier, C. A Pragmatic Parallel Arm Multi-Centre Randomised Controlled Trial to Assess the Effectiveness and Cost-Effectiveness of a Group-Based Fatigue Management Programme (FACETS) for People with Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2013**, *84* (10), 1092–1099. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303816>.
- (94) Hugos, C. L.; Copperman, L. F.; Fuller, B. E.; Yadav, V.; Lovera, J.; Bourdette, D. N. Clinical Trial of a Formal Group Fatigue Program in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler.*

- Houndmills Basingstoke Engl.* **2010**, *16* (6), 724–732.  
<https://doi.org/10.1177/1352458510364536>.
- (95) Finlayson, M.; Preissner, K.; Cho, C.; Plow, M. Randomized Trial of a Teleconference-Delivered Fatigue Management Program for People with Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2011**, *17* (9), 1130–1140.  
<https://doi.org/10.1177/1352458511404272>.
- (96) Mathiowetz, V. G.; Finlayson, M. L.; Matuska, K. M.; Chen, H. Y.; Luo, P. Randomized Controlled Trial of an Energy Conservation Course for Persons with Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2005**, *11* (5), 592–601.  
<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1198oa>.
- (97) Thomas, P. W.; Thomas, S.; Kersten, P.; Jones, R.; Slingsby, V.; Nock, A.; Davies Smith, A.; Baker, R.; Galvin, K. T.; Hillier, C. One Year Follow-up of a Pragmatic Multi-Centre Randomised Controlled Trial of a Group-Based Fatigue Management Programme (FACETS) for People with Multiple Sclerosis. *BMC Neurol.* **2014**, *14*, 109.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-109>.
- (98) Carter, A.; Daley, A.; Humphreys, L.; Snowdon, N.; Woodroffe, N.; Petty, J.; Roalfe, A.; Tosh, J.; Sharrack, B.; Saxton, J. M. Pragmatic Intervention for Increasing Self-Directed Exercise Behaviour and Improving Important Health Outcomes in People with Multiple Sclerosis: A Randomised Controlled Trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2014**, *20* (8), 1112–1122. <https://doi.org/10.1177/1352458513519354>.
- (99) Packer T, Brink N and Sauriol A. Managing Fatigue: A Six-Week Course for Energy Conservation. Tucson, AZ: Therapy Skill Builders, 1995.
- (100) Asano, M.; Berg, E.; Johnson, K.; Turpin, M.; Finlayson, M. L. A Scoping Review of Rehabilitation Interventions That Reduce Fatigue among Adults with Multiple Sclerosis. *Disabil. Rehabil.* **2015**, *37* (9), 729–738. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.944996>.
- (101) Lexell EM., Packer., Haglund L. The "Managing Fatigue" Programme for People with Multiple Sclerosis – Acceptance and Feasibility with Swedish Occupational Therapists. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy.* 2020;*27*(7):536-549.
- (102) Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence- Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
- (103) Rietberg, M. B.; van Wegen, E. E. H.; Eyssen, I. C. J. M.; Kwakkel, G.; MS study group. Effects of Multidisciplinary Rehabilitation on Chronic Fatigue in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *PloS One* **2014**, *9* (9), e107710.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107710>.
- (104) Penner, I. K.; Raselli, C.; Stöcklin, M.; Opwis, K.; Kappos, L.; Calabrese, P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a New Instrument to Assess Multiple Sclerosis-Related Fatigue. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **2009**, *15* (12), 1509–1517. <https://doi.org/10.1177/1352458509348519>.
- (105) Mills, R. J.; Young, C. A.; Pallant, J. F.; Tennant, A. Rasch Analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2010**, *81* (9), 1049–1051. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.151340>.
- (106) Krupp, L. B.; LaRocca, N. G.; Muir-Nash, J.; Steinberg, A. D. The Fatigue Severity Scale. Application to Patients with Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Neurol.* **1989**, *46* (10), 1121–1123.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>.
- (107) Gronwall, D., & Sampson, H. (1974). The Psychological Effects of Concussion. Auckland, New Zealand: Auckland University Press. Gronwall, D., & Wrightson, P. (1974). Delayed Recovery of Intellectual Function after Minor Head Injury. *The Lancet*, September 14, 605–609.

- (108) Matias-Guiu, J. A.; Cortés-Martínez, A.; Montero, P.; Pytel, V.; Moreno-Ramos, T.; Jorquera, M.; Yus, M.; Arrazola, J.; Matías-Guiu, J. Structural MRI Correlates of PASAT Performance in Multiple Sclerosis. *BMC Neurol.* **2018**, *18* (1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1223-0>.
- (109) Mackay, L.; Johnson, A. M.; Moodie, S. T.; Rosehart, H.; Morrow, S. A. Predictors of Cognitive Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2021**, *56*, 103316. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103316>.
- (110) Benedict, R. H.; DeLuca, J.; Phillips, G.; LaRocca, N.; Hudson, L. D.; Rudick, R.; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a Cognition Performance Outcome Measure for Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. J.* **2017**, *23* (5), 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>.
- (111) Butland, R. J.; Pang, J.; Gross, E. R.; Woodcock, A. A.; Geddes, D. M. Two-, Six-, and 12-Minute Walking Tests in Respiratory Disease. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* **1982**, *284* (6329), 1607–1608. <https://doi.org/10.1136/bmj.284.6329.1607>.
- (112) Hobart, J. C.; Riazi, A.; Lamping, D. L.; Fitzpatrick, R.; Thompson, A. J. Measuring the Impact of MS on Walking Ability: The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology* **2003**, *60* (1), 31–36. <https://doi.org/10.1212/wnl.60.1.31>.