

# Hjärntrötthet – ett osynligt gissel

## MÖJLIGA FÖRKLARINGAR, DIAGNOSTIK OCH MÖJLIGA BEHANDLINGAR

**Långvarig trötthet** kan vara tecken på sjukdom. I de flesta fall är trötthet orsakad av för lite sömn, bristande sömnkvalitet, stress eller osund livsstil. Hjärntrötthet är dock något som en frisk människa aldrig har upplevt. För den som är hjärntrött tar energin snabbt slut, och det tar lång tid att återfå energin efter genomförd aktivitet. Detta medför att uthålligheten över tid inte fungerar, vilket begränsar möjligheterna till arbete och studier, men även till att orka delta i rehabilitering, umgås med familj och vänner och att vara delaktig i samhället.

I denna artikel beskrivs fenomenet hjärntrötthet samt en förklaringsmodell för hur tillståndet kan uppkomma. Vidare redogörs för diagnostiska metoder och möjliga behandlingar som är under utveckling.

### Vad är hjärntrötthet?

Fenomenet hjärntrötthet saknar tydlig definition och beskrivs med olika terminologi som mental/kognitiv trötthet eller bara fatigue [1]. I denna artikel används begreppet hjärntrötthet (brain fatigue). Den som besvärar av hjärntrötthet upplever ofta en »seghet i tänkandet«, och den mentala energin kan plötsligt ta slut. De drabbade beskriver att de bombarderas med intryck som är osorterade och starka och inte dämpas, som att ljudet från en lågfrekvent fläkt blir kvar och stör. Vardagsaktiviteter såsom att arbeta, delta i samtal, läsa, se på tv, handla med flera blir svåra. Personen upplever också ofta problem med minnet. Den drabbade är dessutom ofta stresskänslig (Fakta 1). Hjärntrötthet förekommer i alla åldrar, även bland barn [2].

### Förekomst – vilka drabbas?

Hjärntrötthet är vanlig vid sjukdom eller skada i nervsystemet (Fakta 2). Hos de flesta lindras eller upphör hjärntröttheten när skadan eller sjukdomen läker, men för en mindre andel blir hjärntröttheten kvar under månader eller till och med flera år [1, 3-6] (Figur 1). Hos personer med cerebral pares kan hjärntrötthet förekomma, liksom vid neuropsykiatriska tillstånd [7, 8].

**Birgitta Johansson**, docent, neuropsykolog, Rehabiliteringsmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset; institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

**Paulin Andréll**, docent, specialistläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, avdelningen för anestesi och intensivvård, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; Smärtcentrum/Anopiva Östra, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Västra Götalandsregionen

**Clas Mannheimer**, professor emeritus, f.d. överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; Sahlgrenska universitetssjukhuset

**Lars Rönnbäck**, professor emeritus, f.d. överläkare i neurologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset; institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet  
 ● Lars.Ronnback@neuro.gu.se

### FAKTA 1. Hjärntrötthet

Hjärntrötthet är en extrem energilöshet som gör sig gällande efter mentala aktiviteter och ska ha varat minst 1 månad.

#### TYPISKA SYMTOM PÅ HJÄRNTRÖTTHET

- Onormal förlust av mental energi i vardagliga aktiviteter.
- Onormalt lång återhämtning av mental energi efter aktivitet.
- Nedsatt koncentrationsförmåga, uppmärksamhet över tid och störningskänslighet.
- Energin räcker inte över tid. Hjärntröttheten varierar – ofta mår den drabbade bättre på förmiddagen och sämre senare under dagen; även variation mellan dagar – tröttheten/energibristen kan även ackumuleras från dag till dag om tillräcklig tid för återhämtning saknas.

#### DESSUTOM OFTA

- Minnesproblem
- Tanketröghet
- Svårt att komma igång med en aktivitet
- Känslsamhet och irritabilitet
- Sömnproblem
- Ljud- och ljuskänslighet
- Stresskänslighet
- Bristande simultankapacitet, det vill säga svårigheter att göra flera saker samtidigt
- Huvudvärk om personen har gjort alltför mycket, ibland också yrsel och illamående

### FAKTA 2. Hjärntrötthet är vanlig vid

- multipel skleros (MS)
- stroke
- Parkinsons sjukdom
- demens
- hjärntumörer
- inflammationer: encefalit, meningit
- skallskador
- utmattningssyndrom
- neuropsykiatriska tillstånd: ADHD/ADD, autism
- cerebral hypoxi
- endokrina sjukdomar som påverkar hjärnan
- myalgisk encefalopati (ME)

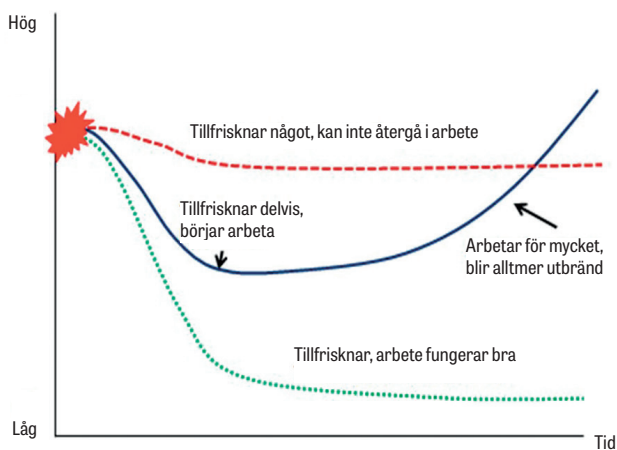
Det förekommer även vid reumatisk sjukdom och andra tillstånd som påverkar hjärnan.

Hjärntrötthet är inte relaterad till skadans/sjukdomens svårighetsgrad. Även en lindrig hjärnskakning kan ge svåra och långvariga konsekvenser [9, 10].

### HUVUDBUDSKAP

- Hjärntrötthet eller mental trötthet/fatigue är ett tillstånd med patologisk mental energibrist lång tid efter skada och sjukdom som påverkat hjärnan.
- Personen kan upplevas som helt frisk, men den mentala energin räcker inte över tid. Detta påverkar förmågan att arbeta men även att vara delaktig i sociala aktiviteter. Dessutom behövs lång återhämtning om aktiviteten varat alltför länge.
- I denna artikel beskrivs fenomenet hjärntrötthet, en förklaringsmodell för hur tillståndet kan uppkomma, diagnostiska metoder och möjliga behandlingar som är under utveckling.

Hjärntrötthet



**Figur 1.** Tre typexempel på grad av hjärntrötthet efter skallskada eller stroke. Ofta är hjärntröttheten påtaglig i det initiala skedet, men hos de flesta klingar hjärntröttheten av efter hand. Personen återgår i arbete och socialt liv (prickad grön linje). För andra återkommer inte den mentala energin som förväntat, men personen hankar sig fram på jobbet, även om orken inte riktigt räcker till. Det fungerar ett tag, men efter kanske några månader eller något halvår har personen kört slut på sin energi och hjärntröttheten ökar (heldragen blå linje). Hos en mindre andel personer kan en svår hjärntrötthet omöjliggöra arbete. Då kan vardagen i hemmet vara tillräckligt ansträngande (streckad röd linje).

Det är oklart hur många som lider av hjärntrötthet. Under pågående sjukdom i centrala nervsystemet är sannolikt en stor andel hjärntrötta. Långvarig hjärntrötthet efter lättare skallskada har uppskattats förekomma hos 20-25 procent av de 20 000 personer som varje år söker sjukvård i Sverige efter skalltrauma [11]. Samma förhållande ses efter stroke och hjärnhinneinflammation, behandlade hjärntumörer och endokrina sjukdomar med hjärnpåverkan, liksom vid stressrelaterade tillstånd och myalgisk encefalopati [12]. Hjärntrötthet förefaller också vara ett kvarstående symtom hos en del personer som drabbats av covid-19.

## Möjliga förklaringar till hjärntrötthet

Mekanismerna bakom hjärntrötthet är inte kända. Hjärnan är kroppens mest komplexa organ och konsumerar mer än 1/5 av allt blod med dess innehåll av glukos och syre. Hjärnans celler arbetar specifikt och energieffektivt [13]. Man har försökt förklara hjärntrötthet med att kognitiva aktiviteter kräver mer resurser och därmed blir mer energikrävande i en skadad hjärna (exempelvis till följd av sämre samordnad nervcellsaktivering). Det saknas dock adekvata metoder för att mäta detta [14]. Sänkt neuronal aktivering kopplad till en mental uppgift i specifika områden har dock kunnat påvisas, vilket indikerar bristande effektivitet [15-19]. Man har spekulerat om störning av mitokondriernas funktion som orsak till hjärntrötthet [20]. Även upptaget av energi kan vara nedsatt [21], och nervcellernas tillgång till energi kan bli otillräcklig under intensiv neuronal aktivering [22].

Vi har fört fram hypotesen att en orsak till själva energibristen vid hjärntrötthet kan vara funktionsstörning av hjärnans gliaceller, astrocyterna, till följd av den neuroinflammation som sjukdomen eller skadan

**»Vi har fört fram hypotesen att en orsak till själva energibristen vid hjärntrötthet kan vara funktionsstörning av hjärnans gliaceller, astrocyterna, till följd av den neuroinflammation som sjukdomen eller skadan medför i hjärnan.«**

medför i hjärnan. Det är välkänt att hjärnpåverkan av olika slag leder till aktivering av mikroglia-celler som i sin tur leder till frisläpp av inflammationsfaktorer, bland annat cytokiner, som i sin tur påverkar astrocyterna. Dessa är nervcellernas samarbetspartner, och ändrad funktion i astrocyterna leder till förändrad aktivitet i nervcellsnätverken. Även vid sjukdomar med mer generell inflammatorisk aktivering, till exempel reumatiska sjukdomar, kan inflammationsfaktorer via påverkan på blod-hjärnbarriären leda till funktionsstörning i hjärnans astrocyter [23-25].

Astrocyterna ligger arrangerade i stora cellnätverk med rikliga kontakter med varandra. Astrocyterna har kontakt med blodkärlen och tar hand om näringsämnen som de förser nervcellerna med. Andra utskott har nära förbindelse med synapserna, kopplingsstationerna mellan nervceller, och känner av nervcellsignaleringen.

De signalämnena som hör till de mest studerade i nervsystemet är dopamin, noradrenalin, serotonin, GABA (gamma-aminosmörtsyra) och glutamat. Vid sjukdom och skada i hjärnan minskar tillgången på näringsämnen, framför allt glukos, i hjärnbarken som ansvarar för energikrävande kognitiva funktioner. Det leder till att bland annat dopamin-, GABA- och serotonininflammationen minskar i flera hjärnområden, medan glutamatsignaleringen blir mer ospecifik [26]. Man har sett att dopamin- och även noradrenalin-signaleringen minskar i bland annat frontalkortex efter skallskada och stroke med nedsatt koncentrationsförmåga och uppmärksamhet som följd. På liknande sätt minskar serotonininflammationen, vilket leder till emotionell instabilitet [26].

Dopamin och serotonin frisätts från den presynaptiska terminalen och tas tillbaka dit efter att ha fullgjort sina respektive signaleringar, medan glutamat, efter att ha fullgjort sin signalering mellan nervcellerna, tas upp i omkringliggande astrocyter [23, 27]. Vid begränsad energitillgång klarar inte astrocyterna att ta hand om allt frisatt glutamat, vilket leder till att glutamat till viss del blir kvar i och omkring synaps-spalten och medför att signaleringen blir mindre distinkt.

Nervcellerna använder glutamat som stimulerande signalämne. Det innebär att glutamatsignaleringen är viktig för informationsintag, informationsbearbetning och lagring av information. När glutamat frisätts från nervceller och påverkar glutamatreceptorer på mottagande nervceller kan signalen föras vidare inom nervcellnätverken. Astrocyterna tar hand

om glutamat så fort det har utövat sin effekt på den mottagande nervcellen. På så vis behålls känsligheten för glutamat hos nervcellerna. I det normala nervsystemet sker detta utan problem, och sannolikt saknas begränsning för hur många signaler som kan passera per tidsenhet (Figur 2).

Skada eller sjukdom i nervsystemet ger upphov till neuroinflammation, vilket kan påverka astrocyternas glutamatupptagningsförmåga negativt [27]. Resultaten blir att glutamathalten i utrymmet mellan cellerna ökar något, dels på grund av astrocyternas minskade kapacitet att ta hand om glutamat, dels på grund av cellsvullnad. Detta leder till ospecifik aktivering av nervcellerna och ökat brus i nervcellssignaleringen. Det minskade glutamatupptaget är också kopplat till lägre glukosupptag i astrocyterna, vilket kan bidra till sämre energiförsörjning. Sammantaget försvåras signaleringen mellan astrocyterna, vilket kan minska deras kapacitet att ta hand om och transportera glutamat inom astrocytnätverken. Djurexperiment har visat att även dopaminsignaleringen minskar vid neuroinflammation [28]. Resultatet av ovanstående mekanismer blir negativa effekter för nervcellstrafiken (Figur 3).

Även vid sjukdomar med mer generell inflammatorisk aktivering, till exempel reumatiska sjukdomar, kan inflammationsfaktorer leda till funktionsstörning i hjärnans astrocyter [23-25].

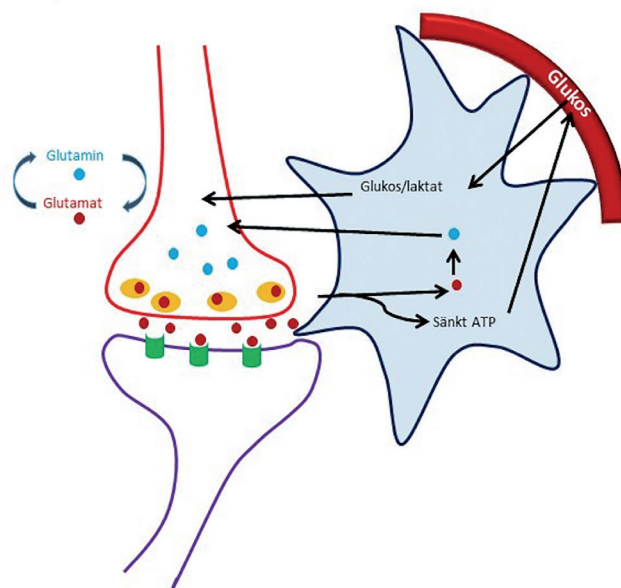
Kombinationen av minskat glutamatomhändertagande av astrocyterna, störning i kommunikationen inom astrocytnätverken, mer ospecifik signalering i större nervcellsnätverk, minskad energitillgång och svullnad av astrocyterna [23,27] kan tänkas leda till ett »låst« tillstånd på cellnivå. Detta är en tänkbar förklaringsmodell för den fullständiga utmattning som en person med hjärntrötthet upplever om hon eller han överanstränger sig.

### Kan samma modell förklara den bristande filterfunktionen?

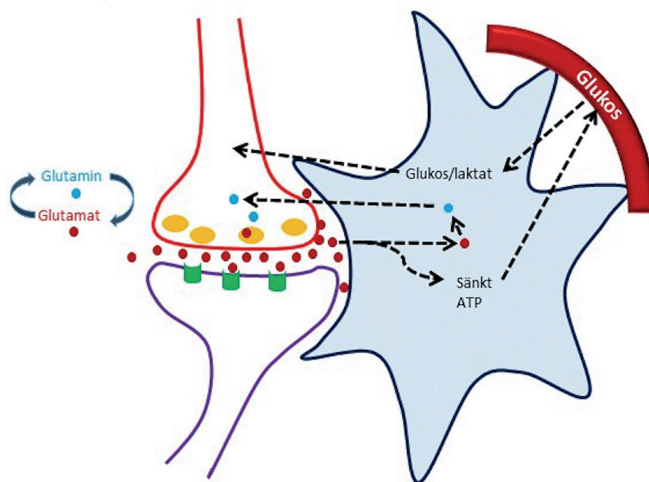
Hjärnan har begränsningar i hur mycket som kan bearbetas och medvetandegöras åt gången. Därför behövs välfungerande filtersystem. Vid upprepning av stimuli, till exempel fläktljud eller ljudet av biltrafik, kommer nervceller i den friska hjärnan efter ett tag att minska sin intensitet i signaleringen, eftersom ljuden känns igen och inte förs vidare till högre centrum. Detta fungerar inte för hjärntrötta. De beskriver att alla intryck tas emot och känns igen, viktiga som oviktiga, och att det blir mycket tröttsamt. Om astrocyternas omhändertagande av glutamat är nedsatt, innebär det att inkommande information blir mer ospecifik och uppfattas som ny [23, 27]. Brist på GABA (som har en viktig hämmande effekt) kan också ha betydelse för att signaleringen inte lindras [29].

Hjärntrötthet anses vara relaterad till hjärnskada och inte en konsekvens av depression eller ångest, även om den kan uppstå då livssituationen drastiskt har försämrats [30, 31].

I dag saknas förklaring till att hjärntrötthet kan bli långvarig. Eftersom hjärnskadans omfattning och lokalisering och personens ålder, utbildning eller kön inte verkar ha betydelse för risken att hjärntröttheten blir långvarig, kan man hypotetiskt undra om det finns riskfaktorer, biologiska såväl som psykologiska, redan före insjuknandet eller skadan [32, 33] (Figur 4).

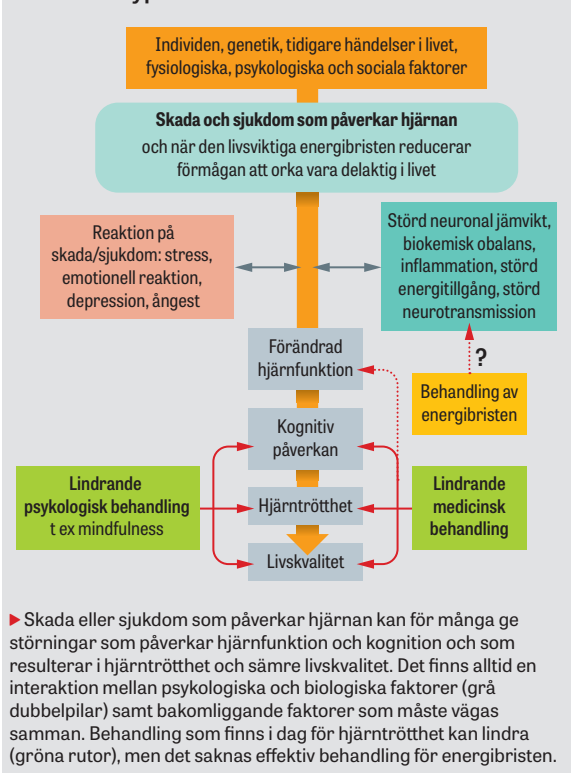


**Figur 2.** En synaps, en kopplingsstation mellan två nervceller, och utskott från en närliggande astrocyt. Glutamat är signalämnet mellan nervcellerna. Glutamat frisätts från presynaptiska terminalen, och efter att ha utövat sin effekt på mottagarnervcellen, postsynaptiska membranet, tas det om hand av astrocyternas utskott. När glutamat tas upp i astrocyterna omvandlas det till glutamin, som sedan transporteras tillbaka till nervcellerna för att bilda nytt glutamat. Glutamat inne i astrocyterna ger också en signal så att glukos från blodet tas in i astrocyterna och vidare till nervcellerna som ny energi.



**Figur 3.** Nervcellssignaleringen efter hjärnskada. Astrocyternas kapacitet att ta hand om glutamat är minskad, och mer glutamat ansamlas runt nervcellerna. Signaleringen blir mindre specifik. Mindre mängd glukos tas in i astrocyterna och i nervcellerna. Som en konsekvens av neuroinflammationen kommer mindre mängd energi och mindre mängd glutamat för fortsatt signalering att finnas tillgänglig. Viktigt är också att astrocyterna svullnar något. Om den mentala aktiviteten är hög i den här situationen finns risken att nervcellssignaleringen spårar ur totalt: allt större mängd glutamat ansamlas i synapsområdena och allt mindre mängd glukos/energi blir tillgänglig – ett slags dödläge uppkommer på cellnivå.

**FIGUR 4.** Ett hypotetiskt scenario



## Diagnostik av hjärntrötthet

Hjärntrötthet kan i nuläget inte diagnostiseras med vare sig blodprov, kognitiva test eller hjärnabbildande tekniker.

Den bakomliggande orsaken till hjärntröttheten hos den enskilda patienten bör klarläggas så långt det går. I många fall har man ett direkt tidssamband med sjukdom eller skada i nervsystemet. Om orsaken är oklar, bör utredning genomföras för att utesluta andra diagnoser och underliggande problem. Viktiga differentialdiagnoser är depression, oro, ångest och narcolepsi [34].

Det är också av vikt att kartlägga annan behandlingsbar samsjuklighet (till exempel sömnproblem) samt ta ställning till om personen är i behov av multiprofessionell rehabilitering.

Vi har utvecklat en självskattningsskala för mental trötthet, Mental fatigue scale (MFS) [35, 36]. I skalan ingår frågor om den mentala tröttheten och symptom som förekommer tillsammans med denna (Fakta 1). Sammanställningen av frågorna är baserad på lång sjukvårdserfarenhet [37]. I skattningsskalan fokuseras på den mentala tröttheten. En summa över 10 poäng på skalan (frågan om dygnsvariation räknas inte med) indikerar att det finns problem och att det är viktigt att göra en fördjupad analys [35]. MFS är också relaterad till arbetsförmåga [38].

Vid hjärntrötthet utfaller neuropsykologisk utredning ofta med resultat inom normalgränserna, även när patienten beskriver stora problem i vardagen [39]. Personerna uttrycker ofta att testen varit ansträngande och att de behövt lång återhämtningstid efteråt. En arbetsterapeutisk utredning är också värdefull och kan beskriva aktivitetsförmåga.

## Behandling av hjärntrötthet

I dag finns mycket få behandlingsstudier med fokus på hjärntrötthet. Klinisk erfarenhet talar dock för att lindring kan fås genom att den drabbade blir medveten om sina begränsningar och får kunskap om vad som ökar eller minskar hjärntröttheten för att bättre kunna hantera sin livssituation. Risken finns annars att den drabbade gör alltför mycket under en längre tid och blir helt utmattad med lång väg tillbaka. Det går således inte att träna bort hjärntröttheten genom att anstränga sig mer.

Även fysisk aktivitet kan påverka hjärntröttheten negativt om den blir för intensiv. Aktivitetsbalans är därför viktig, oavsett aktivitet, liksom att lära sig hantera emotionella reaktioner, då stresskänslighet, oro och nedstämdhet kan öka när hjärntröttheten ökar. Sönnen behöver ofta förbättras, ibland med lättare insomningsmedel. Om irritabilitet och affektlabilitet blir besvärande i vardagen och inte kan lindras med ökad hjärnvila kan de behandlas med lågdos antidepressiva farmaka, till exempel av SSRI-typ.

## Rehabilitering, arbete och sjukskrivning

Generellt gäller att personer med hjärntrötthet är och vill vara aktiva mer än energin tillåter.

För stunden kan funktionsnivån hos den som lider av hjärntrötthet förefalla normal, men det avgörande är om energin och förmågan att utföra aktiviteter fungerar under längre tid. När bedömningar av arbetsförmåga görs eller när rehabilitering planeras är därför uttröttheten en central parameter att ta hänsyn till. Planering av rehabilitering görs tillsammans med patienten och ett multiprofessionellt team och baseras på utredning av tillståndet. Realistiska mål sätts upp. Detta gäller även återgång i arbete.

I nuläget saknas bot, men hjärntröttheten tycks kunna lindras. Forskning om att lindra hjärntrötthet har dock endast gjorts i mycket begränsad omfattning.

**Vi tänker oss** att man kan lindra hjärntröttheten genom att stimulera dopaminsignaleringen och därmed stimulera jonpumpar och transportsystem för

**»Vi tänker oss att man kan lindra hjärntröttheten genom att stimulera dopaminsignaleringen och därmed stimulera jonpumpar och transportsystem för bland annat glutamat på astrocyterna samt aktivera nervcellernas dopaminsignalering.«**

bland annat glutamat på astrocyterna samt aktivera nervcellernas dopaminsignalering. Även signalämnet noradrenalin, som även det har visats minska under en neuroinflammation [40], är intressant. Noradrena-

lin har visats öka både glutamat- och glukosupptag i astrocyterna [41]. Därmed når man bättre effektivitet i nervcellssignaleringen längs nervbanor i hjärnan som har med uppmärksamhet att göra.

Tillskott av dopamin har i det fåtal studier som gjorts visat på bäst effekt. Effekterna av metylfenidat [42-44] och OSU6162 [45, 46] har utvärderats på personer som varit med om lindrig skallskada eller stroke. Metylfenidat ökar mängden dopamin och noradrenalin i synapsområdena, bland annat i frontalloberna [47, 48], och 2/3 av studiedeltagare rapporterade minskad hjärntrötthet, medan OSU6162 gav mildare effekt på så sätt att färre uppvisade en gynnsam effekt och att det fanns få biverkningar [45, 46, 49]. OSU6162 är en dopaminstabiliserare med effekter även på serotonin-system. Deltagarna med gynnsam effekt rapporterade att de blev klarare i huvudet, fick mer energi och hade lättare att komma igång med aktiviteter. De skattade lägre mental trötthet enligt MFS, och med metylfenidat presterade de också bättre på neuropsykologiska snabbhets- och uppmärksamhetstest. Vi har även visat långtidseffekt av metylfenidat, men behandlingseffekterna förefaller vara reversibla, det vill säga den positiva effekten på hjärntrötthet ses enbart under pågående behandling med metylfenidat [42].

Andra grupper har studerat modafinil (trolig alfa-1-adrenerg aktivering), men resultaten visar ingen eller tveksam effekt för behandling av hjärntrötthet vid neurologisk skada eller sjukdom; däremot får personerna ökad vakenhet [50-52]. En jämförelse mellan amantadin (dopaminagonist, nikotin antagonist och icke-kompetitiv NMDA-antagonist) och modafinil vid multipel skleros visade minskad hjärntrötthet för amantadin, men inte för modafinil [53].

Även fluoxetin (SSRI) har studerats, men lindrade inte hjärntrötthet efter stroke [54].

**Även icke medicinsk** behandling för hjärntrötthet har prövats i begränsad omfattning. Mindfulnessprogram kan lindra depression, ångest och hjärntrötthet vid multipel skleros och efter en förvärvad hjärnskada [55, 56]. Mindfulnessprogrammet »mindfulnessbaserad stressreduktion« kan också ha lindrande effekt på inflammatoriska tillstånd [57]. Vi har funnit att

programmet kan lindra hjärntröttheten efter stroke och traumatisk hjärnskada, förbättra kognition (uppmärksamhet) och lindra symtom som relateras till depression och ångest [58, 59].

Andra forskare har visat att behandling med blått ljus [60] och kognitiv beteendeterapi efter traumatisk skallskada reducerade hjärntrötthet, sömnhet och depressionssymtom.

Oavsett metod bör behandlingen alltid anpassas till hjärntröttheten med långsammare tempo och ökad repetition.

Fysisk aktivitet beskrivs allmänt som välgörande för hjärnan, men när hjärntrötta utövar fysisk aktivitet fungerar det inte lika väl. Många beskriver en ökad hjärntrötthet när de fysiskt ansträngt sig alltför intensivt. I stället tar många lugna promenader och uppfattar det som välgörande. Mer forskning behövs om hur fysisk aktivitet kan anpassas på bästa sätt till hjärntrötthet [61].

## Slutord

Det finns idag ingen botande behandling för hjärntrötthet. Inte heller finns några riktlinjer för behandling, förutom det som sammanfattats här.

Vi behöver förstå bakomliggande mekanismer bättre för att utveckla mer specifika behandlingsmetoder.

Våra forskningsresultat visar att hjärntröttheten kan lindras med farmakologiska och icke-farmakologiska metoder. Effekterna för enskilda personer varierar, men många får en förbättring av livskvaliteten.

Lindrande behandling bör kunna implementeras i sjukvården inom överskådlig tid, men bör handhas av sjukvårdspersonal med kunskap och erfarenhet av patienter med hjärntrötthet och dessutom kunskaper om vad behandlingen innebär.

Vi vill framhålla vikten av individens egen kunskap om sitt tillstånd och att hjälpa henne eller honom att finna och använda gynnsamma strategier att hantera sin hjärntrötthet. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:21073*

## SUMMARY

### Mental fatigue – possible explanations, diagnostic methods and possible treatments

Mental fatigue or brain fatigue is a pathological and disabling symptom with diminished mental energy. It can be a long-lasting consequence after trauma or disease affecting the brain. The person can do most things in the moment and can be perceived as completely healthy, but the mental energy is insufficient over time and affects the ability to work and participate in social activities. After a conversation, for example, the person can be completely drained of energy and the recovery time is disproportionately long. Here we describe the phenomenon of mental fatigue, provide an explanatory model for how the condition can arise, point out diagnostic methods and possible treatments, which are currently in the research stage but may be implemented in healthcare within the foreseeable future.

## REFERENSER

- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses. Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80(4):409-16.
- Irestorm E, Tonning Olsson I, Johansson B, et al. Cognitive fatigue in relation to depressive symptoms after treatment for childhood cancer. *BMC Psychiatry*. 2020;8(1):31.
- Cantor JB, Gordon W, Gumber S. What is post TBI fatigue? *NeuroRehabilitation*. 2013;32(4):875-83.
- Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(2):75-81.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978-88.
- Diaz-Arias LA, Yeshokumar AK, Glassberg B, et al. Fatigue in survivors of autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;13(6):e1064.
- Bergqvist L, Öhrvall AM, Rönnbäck L, et al. Evidence of construct validity for the modified mental fatigue scale when used in persons with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil*. 2019;23(4):240-52.
- Raymaker DA, Teo AR, Steckler NA, et al. »Having all of your internal resources exhausted beyond measure and being left with no clean-up crew»: defining autistic burnout. *Autism Adulthood*. 2020;2(2):132-43.
- Hiploylee C, Dufort PA, Davis HS, et al. Longitudinal study of post-concussion syndrome: not everyone recovers. *J Neurotrauma*. 2017;34(8):1511-23.
- Pearce AJ, Tommerdahl M, King DA. Neurophysiological abnormalities in individuals with persistent post-concussion symptoms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;408:272-81.
- Stålnacke BM, Elgh E, Sojka P. One-year follow-up of mild traumatic brain injury: cognition, disability and life satisfaction of patients seeking consultation. *J Rehabil Med*. 2007;39(5):405-11.
- Gunnarsson LG, Julin P, Norén T. Inflammation, långvarig trötthet och värv - uppdatering av kunskapsläget. *Läkartidningen*. 2020;117:20008.
- Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015;86(4):883-901.
- Johansson B. Mental fatigue after mild traumatic brain injury in relation to cognitive tests and brain imaging methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5955.
- Wyllie GR, Dobryakova E, DeLuca J, et al. Cognitive fatigue in individuals with traumatic brain injury is associated with caudate activation. *Sci Rep*. 2017;7(1):8973.
- Skau S, Bunketorp-Käll L, Kuhn HG, et al. Mental fatigue and functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) - based assessment of cognitive performance after mild traumatic brain injury. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:145.
- Berginström N, Nordström P, Ekman U, et al. Using functional magnetic resonance imaging to detect chronic fatigue in patients with previous traumatic brain injury: changes linked to altered striato-thalamic-cortical functioning. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33(4):266-74.
- Engström Nordin L, Möller MC, Julin P, et al. Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Sci Rep*. 2016;6:21183.
- Möller MC, Engström Nordin L, Bartfai A, et al. Fatigue and cognitive fatigability in mild traumatic brain injury are correlated with altered neural activity during vigilance test performance. *Front Neurol*. 2017;21(8):496.
- Prins M, Greco T, Daya A, et al. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Dis Mod Mech*. 2013;6(6):1307-15.
- Byrnes KR, Wilson CM, Brabazon F, et al. FDG-PET imaging in mild traumatic brain injury: a critical review. *Front Neuroenergetics*. 2014;5:13.
- Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, et al. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci*. 2013;36(10):587-97.
- Rönnbäck L, Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation*. 2004;1(1):22.
- Korte SM, Straub RH. Fatigue in inflammatory rheumatic disorders: pathophysiological mechanisms. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 5):v35-50.
- Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):41-53.
- McGuire JL, Ngwenya LB, McCullumsmith RE. Neurotransmitter changes after traumatic brain injury: an update for new treatment strategies. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):995-1012.
- Hansson E, Rönnbäck L. Astrocytes in glutamate neurotransmission. *FASEB J*. 1995;9(5):343-50.
- Xia QP, Cheng ZY, He L. The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation. *Int Immunopharmacol*. 2019;76:105908.
- Carron SF, Alwis DS, Rajan R. Traumatic brain injury and neuronal functionality changes in sensory cortex. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:47.
- Cantor JB, Ashman T, Gordon W, et al. Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *J Head Trauma Rehabil*. 2008;23(1):41-51.
- Ponsford J, Schönberger M, Rajaratnam SMW. A model of fatigue following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2015;30(4):277-82.
- van der Horn HJ, Out ML, de Koning ME, et al. An integrated perspective linking physiological and psychological consequences of mild traumatic brain injury. *J Neurol*. 2020;267(9):2497-506.
- Sundström A, Nilsson LG, Cruts M, et al. Fatigue before and after mild traumatic brain injury: pre-post-injury comparisons in relation to apolipoprotein E. *Brain Inj*. 2007;21(10):1049-54.
- Internetmedicin,se; Rönnbäck L, Johansson B. Hjärntrötthet. 17 jun 2021. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/neurologi/hjarntrott-het/>
- Johansson B, Rönnbäck L. 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*. 2014;2(1):182.
- Johansson B, Starmark A, Berglund P, et al. A self-assessment questionnaire for mental fatigue and related symptoms after neurological disorders and injuries. *Brain Inj*. 2010;24(1):2-12.
- Lindqvist G, Malmgren H. Organic mental disorders as hypothetical pathogenetic processes. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1993;373:5-17.
- Palm S, Rönnbäck L, Johansson B. Long-term mental fatigue after traumatic brain injury and impact on employment status. *J Rehabil Med*. 2017;49(3):228-33.
- Johansson B, Berglund P, Rönnbäck L. Mental fatigue and impaired information processing after mild and moderate traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2009;23(13-14):1027-40.
- Dello Russo C, Boulerner AI, Gavriluk V, et al. Inhibition of microglial inflammatory responses by norepinephrine: effects on nitric oxide and interleukin- $\beta$  production. *J Neuroinflammation*. 2004;1(1):9.
- Dienel GA, Cruz NF. Aerobic glycolysis during brain activation: adrenergic regulation and influence of norepinephrine on astrocyte metabolism. *J Neurochemistry*. 2016;138(1):14-52.
- Johansson B, Andréll P, Rönnbäck L, et al. Follow-up after 5.5 years of treatment with methylphenidate for mental fatigue and cognitive function after a mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2020;34(2):229-35.
- Johansson B, Wentzel AP, Andréll P, et al. Methylphenidate reduces mental fatigue and improves processing speed in persons suffered a traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2015;29(6):758-65.
- Zhang WT, Wang YF. Efficacy of methylphenidate for the treatment of mental sequelae after traumatic brain injury. *Medicine*. 2017;95(25):e6960.
- Nilsson MKL, Johansson B, Carlsson ML, et al. Effect of the monoaminergic stabiliser (-)-OSU6162 on mental fatigue following stroke or traumatic brain injury. *Acta Neuropsychiatr*. 2020;32(6):303-12.
- Johansson B, Carlsson A, Carlsson ML, et al. Placebo-controlled cross-over study of the monoaminergic stabiliser (-)-OSU6162 in mental fatigue following stroke or traumatic brain injury. *Acta Neuropsychiatr*. 2012;24(5):266-74.
- Kuczenski R, Segal DS. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem*. 1997;68(5):2032-7.
- Volkow ND, Wang G, Fowler JS, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*. 2001;21(2):RC121.
- Berginström N, Nordström P, Schuit R, et al. The effects of (-)-OSU6162 on chronic fatigue in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2017;32(2):E46-54.
- Jha A, Weintraub A, Allshouse A, et al. A randomized trial of modafinil for the treatment of fatigue and excessive daytime sleepiness in individuals with chronic traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2008;23(1):52-63.
- Kaiser PR, Valko PO, Werth E, et al. Modafinil ameliorates excessive daytime sleepiness after traumatic brain injury. *Neurology*. 2010;75(20):1780-5.
- Sheng P, Hou LJ, Wang X, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One*. 2013;8(12):e81802.
- Ledinek AH, Sajakob MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadine, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis - result of a pilot randomized, blind study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(Suppl 1):S86-9.
- Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, et al. Fluoxetine treatment in poststroke depression, emotional incontinence, and anger proneness: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):103-8.
- Ulrichsen KM, Kaufmann T, Dorum ES, et al. Clinical utility of mindfulness training in the treatment of fatigue after stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *Front Psychol*. 2016;7:912.
- Grossman P, Kappos L, Gensicke H, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010;75(13):1141-9.
- Rosenkranz MA, Davidson RJ, Maccoun DG, et al. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2013;27(1):174-84.
- Johansson B, Bjühr H, Karlsson M, et al. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) delivered live on the internet to individuals suffering from mental fatigue after an acquired brain injury. *Mindfulness*. 2015;6(6):1356-65.
- Johansson B, Bjühr H, Rönnbäck L. Mindfulness based stress reduction improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2012;26(13-14):1621-8.
- Sinclair KL, Ponsford JL, Taffe J, et al. Randomized controlled trial of light therapy for fatigue following traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(4):303-13.
- Alarie C, Gagnon I, Quilico E, et al. Physical activity interventions for individuals with a mild traumatic brain injury: a scoping review. *J Head Trauma Rehabil*. 2021;36(3):205-23.