

FATIGABILITATEA ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL**FATIGUE IN STROKE**

Dr. *Ștefania Diaconu*¹, șef lucr. dr. *Cristian Falup-Pecurariu*^{1,2}, dr. *Radu Mircea*¹,
conf. univ. dr. *Cătălin Dragoș Jianu*³

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

²Facultatea de Medicină, Universitatea "Transilvania" Brașov

³Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, UMF Timișoara

Autor corespondent: *Cristian Falup-Pecurariu*, email: *crisfp100@yahoo.co.uk*

Abstract:

Fatigue is a common symptom of neurological diseases. It has been reported with a prevalence that varies between 38 and 77% after stroke. There are many factors associated with post-stroke fatigue, including demographic, physical, mental and organic factors. The mechanisms proposed to explain post-stroke fatigue are not fully understood but include decreased corticospinal excitability, interruptions of neural networks within reticular activating system, lesions of brainstem and basal ganglia and cytokine abnormalities. The most commonly used scale to assess post-stroke fatigue is Fatigue Severity Scale (FSS). Therapeutic options include medical treatment, cognitive therapy and gradual training of physical activity.

Fatigue represents a disabling symptom for patients with stroke, being frequently associated with depression, anxiety and cognitive impairment. It has long-time consequences on rehabilitation, daily living and morbidity and it requires further investigations in order to improve patients' quality of life.

Key-words: *fatigue, stroke, assessment, scales*

Introducere

Fatigabilitatea este descrisă ca „o senzație de oboseală fizică și de lipsă a energiei considerată ca fiind patologică, anormală, excesivă, cronică, persistentă și problematică” și este resimțită atunci când rezervele energetice sunt depășite [14]. Este necesară diferențierea de slăbiciune musculară, depresie, anhedonie sau apatie. În funcție de condițiile care o determină, fatigabilitatea poate fi relaționată cu efortul muscular (fizică), în contextul unei boli (somatică/ primară), în timpul unei activități cognitive (mentală) sau datorită lipsei interesului și a motivării – psihologică [13].

Fatigabilitatea se regăsește într-o gamă largă de afecțiuni neurologice, precum scleroză multiplă, traumatisme cranio-cerebrale, boala Parkinson, atrofie multisistemică, encefalopatii, migrenă, narcolepsie, postinfecțios etc. [7]. Fatigabilitatea este descrisă cu o prevalență ce variază între 38 și 77% după accidentele vasculare cerebrale (AVC), în funcție de modul de definire și cel de evaluare [24]. Este asociată cu factori demografici, psihosociali, fizici, mentali, organici [14].

Fatigabilitatea poate fi acută (cel mai adesea oboseală fizică, în urma unui efort, ameliorată ulterior de repaus) sau cronică, percepută precum

o stare de epuizare, nerelaționată de activitate sau efort fizic, neameliorată de repaus și asociată cu tulburări neurologice prelungite [21].

La pacienții cu accident vascular cerebral poate îmbrăca diverse forme, așa cum sunt descrise în continuare: a.) tulburări de percepție, manifestate prin tulburări de memorie, deficite senzitive, apraxie, neglijarea hemispațiului controlateral; b.) tulburări în plan psihologic (răspuns anormal la stres, afectarea ritmului circadian); c.) tulburări comportamentale, manifestate prin încetineală, tulburări afective, scăderea capacității de inițiere a activităților [28].

Fiziopatologie

Mecanismul fiziopatologic general propus pentru dezvoltarea fatigabilității în cadrul bolilor neurologice este reprezentat de disocierea dintre inputul intern (motivațional și limbic) și percepția exagerată a efortului depus în urma activității motorii. Efortul voluntar este relaționat cu mecanismele homeostazice, de percepție a efortului, de sistemul limbic și motivațional. Pe de altă parte, în percepția efortului sunt implicate și procesarea cognitivă, aferențele senzitive și eferențele motorii [7]. În schimb, mecanismele

incriminate în declanșarea fatigabilității după accidentul vascular cerebral sunt neclare.

Diminuarea excitabilității neuronale la nivelul căilor cortico-spinale, măsurată prin stimulare magnetică transcraniană poate explica fatigabilitatea de tip central [23].

Studiile de imagistică funcțională au demonstrat că activitatea fizică este asociată cu activarea cortexului prefrontal, insulei și cortexului anterior cingular, iar afectarea acestor arii este de asemenea implicată în manifestarea fatigabilității post-AVC [12].

Datele din literatură sugerează afectarea integrării eferențelor sistemului limbic și a funcțiilor motorii în cadrul sistemului striato-talamo-frontal. Ganglionii bazali, cu rol important în modularea fatigabilității și în motivarea desfășurării activităților voluntare, sunt sediul de conexiune între cortexul prefrontal și talamus și deci leziunile vasculare la acest nivel sunt asociate cu fatigabilitatea [38]. Substratul biologic propus de unele studii ar consta în anomalii ale neurotransmițătorilor precum sero-tonina, dopamina și acetilcolina la nivelul ganglionilor bazali [7]. Trunchiul cerebral, fiind sediul de integrare a sistemului reticular activator ascendent, cu rol în menținerea activității tonice și în modularea perioadelor de somn/veghe, reprezintă de asemenea un alt sediu implicat în explicarea mecanismelor fiziopatologice ale fatigabilității post-AVC. Studiile imagistice au demonstrat activitate anormală la nivelul trunchiului cerebral la pacienții cu sindrom de fatigabilitate cronică [3].

Un alt mecanism propus pentru explicarea fatigabilității post-AVC se bazează pe inhibarea transmisiei glutamatului la nivel astroglial de către citokinele proinflamatorii TNF- α , IL-1 β și IL6 [32, 34]. Hiperglicemia, prin întreținerea metabolismului anaerob și a acidozei lactice la nivelul zonei de penumbră ischemică și prin efectele de liză asupra membranei celulare, are consecințe nefavorabile în evoluția generală a accidentelor vasculare, fiind asociată și cu fatigabilitatea post-AVC [32].

Prevalența

Datele de prevalență a fatigabilității post AVC sunt diferite, în funcție de modul de evaluare și de intervalul de timp după AVC. Un studiu desfășurat în Norvegia relatează o frecvență de 57% a fatigabilității în etapa acută a AVC [25]. Factorii considerați predispozanți pentru

dezvoltarea fatigabilității în această etapă acută a AVC pot fi vârsta înaintată, sexul feminin, comorbiditățile (boala coronariană ischemică [30]), deficitul motor, durerea, depresia [29], fatigabilitatea preexistentă, sedentarismul [25], deficitul cognitiv, hiperglicemia [32], deficitul de vitamină B12 [20], medicamentele sedative [40], antidepresive [29], analgezice [30], antihipertensive [18] și tulburările de somn [10]. Lipsa exercițiului fizic și deci rezistența musculară scăzută determină necesitatea unui mai mare efort pentru desfășurarea activităților și produce astfel apariția precoce a fatigabilității, iar în acest sens se poate considera că statusul fizic deficitar anterior este asociat cu fatigabilitatea post-AVC [16, 25]. Tulburările de limbaj, mai precis afazia, pot fi predictive pentru apariția fatigabilității la pacienții care nu au raportat fatigabilitate înainte de accidentul vascular, deși evaluarea acestor pacienți cu tulburări de vorbire este dificilă [9].

În studii longitudinale, la un an după AVC, frecvența fatigabilității variază între 18-36% [15].

Factorii de risc asociați persistenței fatigabilității la un an după accidentul vascular cerebral sunt considerați a fi vârstele extreme, sexul feminin, severitatea AVC-ului, severitatea fatigabilității de la debut, depresia, asocierea cu insomnia sau cu alte tulburări de somn [37].

Mai multe studii au fost desfășurate în vederea elucidării asocierilor între localizarea sau tipul accidentului vascular cerebral și prezența, respectiv, severitatea fatigabilității. În acest sens, anumite studii au demonstrat asocieri între fatigabilitate și localizarea infratentorială [36], la nivelul capsulei interne, ganglionilor bazali [38] sau trunchiului cerebral. Pe de altă parte, unele studii infirmă corelația între sediul accidentului vascular cerebral și fatigabilitate [9]. Pacienții care au prezentat leziuni subcorticale au avut nivele mai ridicate de fatigabilitate fizică, iar la cei cu leziuni corticale s-a raportat mai frecvent fatigabilitate cognitivă [19]. Nu s-a demonstrat asociere între sub-tipul accidentului vascular cerebral (ischemic sau hemoragic) și fatigabilitate [16]. Leziunile substanței albe sunt, de asemenea, incriminate în fiziopatologia fatigabilității post-AVC, reducerea volumului substanței albe fiind asociată cu fatigabilitatea și în cadrul altor boli sistemice, precum lupusul eritematos sistemic sau scleroza multiplă [7]. Un studiu recent sugerează că leucoaraioza severă evidențiată prin evaluare CT este factor predictiv

independent de manifestare a fatigabilității la un an după un eveniment vascular hemoragic [30].

Un studiu desfășurat pe un lot de 100 de pacienți a demonstrat că scorurile mai mari ale fatigabilității măsurate prin scala Fatigue Severity Scale sunt mai mari la valori tensionale diastolice <50 mmHg și sistolice >140 mmHg după accidentul vascular [18].

Studiul condus de Tang et al. pe un lot de 97 de pacienți demonstrează asocierea între infarctele la nivelul substanței albe subcorticale și persistența fatigabilității la 15 luni după AVC. Alți factori implicați în persistența fatigabilității sunt durerea, prezența depresiei, insomnia, vârsta, sexul și scorul NIHSS [37].

Date clinice

Din punctul de vedere al pacienților, factorii care contribuie la exacerbarea fatigabilității sunt mediul din spital (care favorizează somnul insuficient sau întrerupt, lipsa preocupării sau plictiseala), accidentul vascular cerebral în sine sau procesul de recuperare [2].

În ceea ce privește severitatea accidentului vascular, s-a demonstrat că fatigabilitatea este corelată cu severitatea inițială a accidentului vascular (evaluată prin scorul NIHSS) [41]. Valorile crescute ale glicemiei pot fi predictive pentru fatigabilitate la 6 și la 12 luni după AVC [32].

Pacienții cu accident vascular cerebral minor (cu recuperare satisfăcătoare a deficitului motor și a independenței în ceea ce privește auto-îngrijirea) au resimțit fatigabilitatea la un nivel mai mare comparativ cu pacienții care au avut accident ischemic tranzitor. Aceste date sugerează mecanismul central de producere a fatigabilității în aceste cazuri în care fatigabilitatea nu este explicată de necesitatea unui efort fizic mare datorită deficitului motor [41].

Metode de evaluare

Evaluarea naturii, severității și impactului fatigabilității după AVC se realizează prin scale. Până la ora actuală, nicio scală nu a fost concepută specific pentru acest scop. Cuanti-/ficarea fatigabilității după accidentele vasculare cerebrale trebuie realizată prin metode fezabile, simplu de administrat și de completat, ușor de calculat, care să nu fie consumptive pentru pacient și care să fie adaptate deficitelor motorii, cognitive, vizuale și de limbaj pe care le pot resimți pacienții cu AVC [11]. Cea mai utilizată scală pentru evaluarea fatigabilității după AVC este Scala Severității

Fatigabilității (FSS). De Groot et al. recomandă și Checklist Individual Strength [14], dar și alte scale, cum ar fi: Scala Vizuală Analogă, Scala de Evaluare a Fatigabilității (FAS), Profilul Stărilor Afective (POMS), Inventarul Multidimensional al Fatigabilității (MFIS) [13, 27, 39].

Aplicând scala NRS-FRS (numerical rating scale-faces rating scale) la 106 de pacienți cu AVC, Chuang et al. au demonstrat că această scală are sensibilitate și specificitate înalte, considerând că ea poate fi folosită ca instrument valid pentru evaluarea fatigabilității post-stroke [11].

Afecțiuni asociate cu fatigabilitatea

Depresia este de asemenea un simptom frecvent asociat fatigabilității, fiind unul dintre aspectele vizate și prin scalele de evaluare. Asocierea între depresie și fatigabilitatea post-AVC a fost demonstrată prin mai multe studii [25, 35], depresia fiind și un factor de persistență a fatigabilității în timp [37]. De asemenea, prezența fatigabilității după stroke este independentă față de depresie. Din 3667 de pacienți care au fost evaluați pe o durată de 2 ani de la AVC și care nu au raportat depresie, 10% au resimțit fatigabilitate în permanență, iar 29,2% adesea [17]. Simptomele pe care le-au resimțit pacienții includ starea depresivă, pierderea plăcerii, modificări ale apetitului, insomnia sau hipersomnia și agitația psiho-motorie [33]. Având în vedere asocierea dintre depresie și fatigabilitate, Naess și colaboratorii au demonstrat creșterea riscului mortalității la pacienții tineri datorită acestei asocieri, la care contribuie și alte comorbidități, precum diabetul zaharat, infarctul miocardic și factorii psiho-sociali, dar și severitatea AVC [31].

Anumite studii au demonstrat o asociere între fatigabilitatea post-AVC și anxietate, în special la populația tânără [16]. De asemenea, fatigabilitatea după AVC are răsunet și asupra abilităților cognitive, în special asupra vitezei de procesare a informațiilor și a memoriei operaționale [26]. Fatigabilitatea are impact asupra atenției selective, a stării de alertă și a funcției executive, care duc la dificultăți ale integrării informațiilor și deci la performanțe cognitive reduse [22].

Deși cea mai utilizată metodă pentru evaluarea tulburărilor cognitive este MMSE, specialiștii propun evaluarea prin testul MoCA, test ce permite o evaluare mai senzitivă în ceea ce privește asocierea între tulburările cognitive și fatigabilitatea post-stroke [5, 33].

Fatigabilitatea instalată în stadiul acut post-AVC este asociată cu afectarea stării generale de sănătate pe termen lung [6]. Alte consecințe ale fatigabilității post-AVC sunt: rata crescută a mortalității, reducerea calității vieții, rata crescută a instituționalizării, impactul negativ asupra reabilitării, reducerea condiției fizice și a capacității de muncă, limitarea independenței în activitățile cotidiene, afectarea funcționalității și deteriorarea neurologică [4, 13].

Tratament

Având în vedere factorii cauzali multidimensionali și complexitatea manifestărilor reunite sub termenul de "fatigabilitate", abordarea terapeutică se dovedește a fi o provocare, neexistând până în prezent niciun tratament medicamentos care să-și demonstreze eficacitatea în prevenirea sau tratarea acesteia. Fluoxetina în doze de 20mg/zi nu a redus fatigabilitatea post-AVC, în schimb a ameliorat simptomele depresive [8]. Un studiu realizat la 40 de pacienți cu stroke și scleroză multiplă a concluzionat că Modafinil a scăzut scorurile de severitate ale fatigabilității în scleroza multiplă și în accidentele vasculare talamice și de la nivelul trunchiului cerebral, fără efect însă în cazul accidentelor vasculare corticale [1].

Managementul non-farmacologic începe cu educarea pacientului și a familiei, în vederea identificării activităților care provoacă fatigabilitate și a prioritizării, programării și modificării acestora în funcție de toleranța pacientului [42]. Restabilirea nivelelor anterioare de activitate se va face gradual, prin exerciții fizice individualizate, luând în calcul abilitățile și deficitul fiecărui pacient.

Terapia cognitivă, combinată cu antrenamentul gradual al activității (COGRAT) s-a demonstrat a avea eficacitate nu doar asupra fatigabilității post-AVC, ci și asupra somnului și a depresiei, a statusului funcțional al sănătății, a capacității de reabilitare și a menținerii condiției fizice [43]. Ședințele de terapie cognitivă/ antrenament gradual al activității pot fi coordonate de neuropsiholog, respectiv psihoterapeut, cu maxim 4 pacienți fără deficite cognitive severe, cu o frecvență recomandată de 2 ore pe săptămână, timp de 12 săptămâni [42]. Elemente de luat în considerare în tratamentul fatigabilității sunt tratamentul durerii și al tulburărilor de somn asociate [38].

Fatigabilitatea în cadrul AVC este un simptom multifactorial, cu mecanism fiziopatologic incomplet elucidat. 40% dintre pacienții incluși într-un studiu condus de Ingles consideră fatigabilitatea ca fiind cel mai neplăcut simptom după AVC [21]. Având în vedere că nu este doar consecința stresului datorat unui eveniment vascular cerebral acut, ci și rezultatul comorbidităților, medicației sau mecanismelor centrale, fatigabilitatea post-AVC necesită evaluare complexă și abordare terapeutică multidisciplinară.

Concluzii

Fatigabilitatea are o prevalență crescută post accident vascular cerebral. În etiopatogenia sa sunt implicați factori multipli. Tratamentul este complex și necesită o abordare comprehensivă.

Bibliografie:

- [1] Annoni JM, Staub F, Bogousslavsky J, Brioschi A. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke. *Neurol Sci.* 2008 Sep; 29 Suppl 2:S244-246.
- [2] Barbour VL, Mead GE. Fatigue after Stroke: The Patient's Perspective. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012:863031;2
- [3] Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R et al. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed.* 2011 Dec; 24(10):1302-1312.
- [4] Barritt AW, Smithard DG. Targeting fatigue in stroke patients. *ISRN Neurol.* 2011; 2011:805646
- [5] Bour A, Rasquin S, Boreas A et al. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol.* 2010 Apr; 257(4):630-637
- [6] Braley TJ, Brown DL, Chervin RD et al. Fatigue in the acute phase after first stroke predicts poorer physical health 18 months later. *Neurology.* 2014 Jun 17; 82(24):2255
- [7] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* 2004 Mar 20; 363(9413):978-8.
- [8] Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU et al. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(2-3):103-108.
- [9] Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU et al. Poststroke fatigue: characteristics and related factors. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 19(2):84-90
- [10] Choi-Kwon S, Kim JS. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. *Int J Stroke.* 2011 Aug; 6(4):328-36
- [11] Chuang LL, Lin KC, Hsu AL et al. Reliability and validity of a vertical numerical rating scale supplemented with a faces rating scale in measuring fatigue after stroke. *Health Qual Life Outcomes.* 2015 Jun 30; 13:91
- [12] Cohen RA, Sweet LH. Brain neuroimaging in

- behavioral medicine and clinical neuroscience. New York, Springer-Verlag, 2010, 257–275
- [13] Colle F, Bonan I, Gellez Leman MC, et al. Fatigue after stroke. *Ann Readapt Med Phys*. 2006 Jul; 49(6):272-276
- [14] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:1714–20
- [15] De Wit L, Putman K, Devos H et al. Long-term prediction of functional outcome after stroke using single items of the Barthel Index at discharge from rehabilitation centre. *Disabil Rehabil*. 2014; 36(5):353-358
- [16] Duncan F, Lewis SJ, Greig CA. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke*. 2015 Apr; 46(4): 1052-1058
- [17] Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002 May; 33(5):1327-1333
- [18] Harbison JA, Walsh S, Kenny RA. Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA. *QJM*. 2009 Feb; 102(2):109-115
- [19] Hubacher M, Calabrese P, Bassetti C et al. Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions. *Eur Neurol*. 2012; 67(6):377-384.
- [20] Huijts M, Duits A, Staals J, van Oostenbrugge RJ. Association of vitamin B12 deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke. *PLoS One*. 2012; 7(1):e30519
- [21] Ingles LJ, Eskes AG, Phillips JS. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:173–178
- [22] Johansson B, Rönnbäck L. Mental fatigue and cognitive impairment after an almost neurological recovered stroke. *ISRN Psychiatry*. 2012 Jun 25; 2012:686425
- [23] Kuppuswamy A, Clark EV, Turner IF et al. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? *Brain*. 2015 Jan; 138(Pt 1):136-148
- [24] Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE et al. Poststroke fatigue - a review. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Dec; 38(6):928-949
- [25] Lerdal A, Bakken LN, Rasmussen EF et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke. *Disabil Rehabil*. 2011; 33(4):334-342
- [26] Maaijwee NA, Arntz RM, Rutten-Jacobs LC et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Oct; 86(10):1120-1126.;
- [27] Mead G, Lynch J, Greig C et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients. *Stroke*. 2007 Jul; 38(7):2090-2095
- [28] Michael K. Fatigue and stroke. *Rehabil Nurs*. 2002 May-Jun; 27(3):89-94, 103.
- [29] Naess H, Lunde L, Brogger J. The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 33(5):461-465
- [30] Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study. *J Neurol Sci*. 2012; 312(1-2):138-144
- [31] Naess H, Nyland H. Poststroke fatigue and depression are related to mortality in young adults: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 Mar 1; 3(3).
- [32] Ormstad H, Aass HC, Amthor KF et al. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. *J Neurol*. 2011 Apr; 258(4):670-6.
- [33] Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S et al. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. *J Psychosom Res*. 2014 Nov; 77(5):380-384
- [34] Rönnbäck L, Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation*. 2004 Nov 4; 1(1):22
- [35] Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Feb; 87(2):184-8
- [36] Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw FE. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2011 Apr; 18(4):611-617
- [37] Tang WK, Chen YK, Liang HJ et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. *BMC Neurol*. 2014 Dec 12; 14:234.
- [38] Tang WK, Chen YK, Mok V et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. *J Neurol*. 2010 Feb; 257(2):178-182.
- [39] Tseng BY, Gajewski BJ, Kluding PM. Reliability, responsiveness, and validity of the visual analog fatigue scale to measure exertion fatigue in people with chronic stroke: a preliminary study. *Stroke Res Treat*. 2010; 2010
- [40] Wang SS, Wang JJ2, Wang PX. Determinants of fatigue after first-ever ischemic stroke during acute phase. *PLoS One*. 2014 Oct 10; 9(10):e110037.
- [41] Winward C, Sackley C, Metha Z et al. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009 Mar; 40(3):757-61
- [42] Zedlitz AM, Fasotti L, Geurts AC. Post-stroke fatigue: a treatment protocol that is being evaluated. *Clin Rehabil*. 2011 Jun; 25(6):487-500
- [43] Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC et al. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2012 Apr; 43(4):1046-51