



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco Vascolari e Sanità Pubblica

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
SCIENZE RIABILITATIVE DELLE PROFESSIONI SANITARIE
PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Luciana Caenazzo*

TESI DI LAUREA

EFFICACIA DELLA "COGNITIVE MULTISENSORY REHABILITATION" SULLA FATICA
NEI SOGGETTI COLPITI DA ICTUS CEREBRALE:
DEFINIZIONE DI UN PROTOCOLLO DI RICERCA.

(Efficacy of "Cognitive Multisensory Rehabilitation" on fatigue in stroke subjects:
designing a study protocol)

RELATORE: Prof. Antonio Quinci

Correlatore: Dott. Mag. Marco Rigoni

LAUREANDO: Dott.ssa Camilla Onelli

Anno Accademico 2022/2023

Indice

Riassunto.....	1
Abstract.....	2
Introduzione	4
1. La fatica post stroke.....	5
1.1 La natura multidimensionale della fatica	6
1.2 Modelli fisiopatologici della fatica	7
1.3 Correlati neurali.....	10
1.4 Percezione dello sforzo, senso dell'agency e fatica	12
1.5 La valutazione della fatica nel post stroke.....	13
1.6 Trattamento farmacologico.....	14
1.7 Trattamento riabilitativo.....	15
2. Basi teoriche del trattamento con CMR sulla fatica	16
3. Obiettivo e ipotesi dello studio	19
4. Materiali e Metodi.....	20
4.1 Disegno dello studio	20
4.2 Campione e criteri di eleggibilità.....	20
4.3 Trattamento Riabilitativo.....	22
4.4 Analisi statistica.....	23
5. Discussione.....	25
6. Conclusione.....	27
7. Bibliografia e sitografia	28

Riassunto

Introduzione

La fatica coinvolge fino all'85% dei pazienti colpiti da ictus ed è tra i sintomi maggiormente impattanti sulla qualità di vita e sul loro coinvolgimento sociale. Questo disturbo si differenzia dall'affaticabilità in quanto si presenta come un senso di sforzo crescente e sovradimensionato rispetto alle prestazioni motorie effettive. Attualmente le conoscenze a disposizione sono scarse e per poter spiegare gli aspetti fisiopatologici alla sua base, stanno nascendo dei modelli teorici, che fanno riferimento a delle possibili disfunzioni a livello neurale funzionale. Tra questi il più accreditato è il *Sensory Attenuation Model* (SAF), che pone alla base della fatica l'aumento della percezione dello sforzo, derivante da una discrepanza tra le previsioni e le conseguenze sensoriali del movimento. In tal senso si creerebbe un'incoerenza tra le informazioni interocettive ed esteroceettive che porterebbero ad un guadagno di errori di previsione sensoriale nell'azione.

La *Cognitive Multisensory Rehabilitation* (CMR) è un approccio riabilitativo che, attraverso l'attivazione dei processi cognitivi e la riorganizzazione del corpo, punta al recupero della percezione corporea, della rappresentazione del corpo e dell'azione, ricreando una coerenza tra informazioni interocettive ed esteroceettive. L'obiettivo di tale progetto è quello di produrre un protocollo di ricerca che valuti l'efficacia del trattamento con CMR rispetto alla fatica.

Materiali e metodi

Per lo sviluppo di questo progetto di ricerca si è scelto un disegno di studio cross-sectional randomizzato, in cui il campione dei pazienti venga diviso in due gruppi da 10 pazienti ciascuno: il primo gruppo svolgerà due mesi di trattamento con CMR seguito da un periodo di due mesi di attesa, mentre l'altro gruppo eseguirà prima il periodo di attesa e successivamente quello di trattamento riabilitativo. Nel periodo di attesa i pazienti seguiranno la loro *usual care*, mentre nel periodo di trattamento svolgeranno due ore di riabilitazione con CMR per cinque volte alla settimana. Lo studio, oltre a valutare l'efficacia della CMR, andrà ad osservare le possibili correlazioni della fatica con l'interocezione, il dolore, l'ansia e la depressione, condizioni fortemente associate alla fatica.

Discussione

Lo sviluppo di tale protocollo si pone alla base di un progetto di ricerca più ampio, che ha come focus quello di voler analizzare l'efficacia del trattamento con CMR sui pazienti con fatica colpiti da ictus, differenziandola da possibili effetti placebo. Risultati attesi dello studio sono una riduzione dell'entità della fatica, correlata ad una migliore interocezione, con conseguente maggior partecipazione dei soggetti nelle attività di vita quotidiana. Essendo il primo studio che analizza l'efficacia della CMR sulla fatica, i risultati ottenuti serviranno alla progettazione di studi clinici con campioni di studio più ampi, eventualmente integrati con lo studio dell'attivazione neurale pre e post trattamento con CMR e misure di outcome *self-reported*, che indaghino il vissuto dei pazienti.

Abstract

Introduction

Fatigue affects up to 85% of stroke patients and is among the symptoms with the greatest impact on their quality of life and social involvement.

This disorder differs from fatigability because it presents an increasing sense of exertion that is out of proportion to actual motor performance. Currently, there is little knowledge available and, to explain the underlying pathophysiological aspects, theoretical models, that refer to possible dysfunctions at a functional neural level, are emerging. Among these, the most accredited is the Sensory Attenuation Model (SAF), which assumes that the basis of fatigue is an increase in the perception of effort, resulting from a discrepancy between sensory prediction and sensory-motor feedback. This would create an inconsistency between interoceptive and exteroceptive information leading to a gain in sensory prediction errors in action.

Cognitive Multisensory Rehabilitation is a rehabilitation approach that, through the activation of cognitive processes and the reorganization of the body, aims to recover body perception, body and action representation, recreating coherence between interoceptive and exteroceptive information.

This project aims to produce a research protocol that evaluates the effectiveness of CMR treatment regarding fatigue.

Materials and methods

A randomized cross-sectional study design was chosen for the development of this research project, in which the patient sample is divided into two groups of 10 patients each: the first group will perform two months of CMR treatment followed by a two-month waiting period, whilst the other group will first perform the waiting period and then the rehabilitation treatment period.

During the waiting period, the patients will follow their usual care, whereas, during the treatment period, they will undergo two hours of rehabilitation with CMR, five times a week. In addition to evaluating the effectiveness of CMR as the main aim, the study will observe possible correlations of fatigue with interoception, pain, anxiety, and depression, conditions strongly associated with fatigue.

Discussion

The development of this protocol lays the basis for the development of the entire research project. Its focus is on investigating the efficacy of CMR treatment on stroke patients with fatigue, differentiating it from possible placebo effects.

Expected results of the study are a reduction in the extent of fatigue, related to a better interoception, resulting in greater participation of the subjects in activities of daily living. As the first study analyzing the efficacy of CMR on PSF, the results obtained will be used to design clinical trials with

larger study samples, possibly supplemented with the study of neural activation pre-and post-treatment with CMR and self-reported outcome measures investigating patients' experiences.

Introduzione

L'elaborazione di questo progetto di studio nasce da un'esperienza di lavoro all'interno del Centro Studi di Riabilitazione Neurocognitiva di Santorso (VI), luogo nato per volere del Professor Carlo Perfetti che negli anni '70 pose le basi per un modello innovativo di Riabilitazione, conosciuta internazionalmente come Cognitive Multisensory Rehabilitation (CMR).

Il Centro Studi, presso il quale si inserisce la studentessa scrivente come vincitrice di borsa di studio, unisce, al trattamento dei pazienti affetti da patologie neurologiche, lo studio delle attuali evidenze neuroscientifiche, in funzione dello sviluppo della Teoria Neurocognitiva della Riabilitazione.

Una delle patologie maggiormente trattate è lo stroke, sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale, causato da chiusura o rottura di un'arteria cerebrale. Viene per questo distinto in ischemico ed emorragico, con maggior prevalenza del primo. Globalmente circa 15 milioni di persone sono colpiti ogni anno da ictus; tra queste 5 milioni vanno incontro a morte ed altri 5 milioni a disabilità permanente.

L'ictus rappresenta pertanto la seconda causa di morte e la terza di disabilità. (sito web Società Italiana Neurologia)

A seconda del territorio vascolare e dunque della porzione di encefalo interessata, la sintomatologia sarà differente; i sintomi più frequenti sono deficit motori agli arti controlaterali alla lesione, deviazioni della rima orale, disturbi del linguaggio, della vista, di sensibilità e dell'equilibrio.

Tra le sequele maggiormente impattanti sulla qualità di vita dei pazienti si individua la fatica, sintomo ancora poco studiato rispetto all'eziologia, ai meccanismi di base e al trattamento.

Per questo motivo il progetto presentato nasce dalla volontà di poter contribuire alle conoscenze sul tema della fatica, fornendo un punto di vista riabilitativo.

Se attualmente i trattamenti agiscono da un punto di vista compensativo e di ricondizionamento allo sforzo, la CMR si pone l'obiettivo di approcciare la fatica agendo direttamente sui meccanismi di base attualmente conosciuti.

Tale progetto è quindi un'occasione sia per falsificare le ipotesi di modelli fisiopatologici ideati, sia per provare a riabilitare in modo ristorativo i pazienti con fatica.

Nel seguente elaborato verranno prima presentate le attuali conoscenze sul tema della fatica, che hanno guidato alla stesura del Protocollo di ricerca e che costituiscono le fondamenta dello studio, permettendo la definizione di ipotesi e di risultati attesi. Seguirà una breve introduzione sulla CMR, per poi passare alla presentazione del protocollo, concludendo con le discussioni finali.

1. La fatica post-stroke

La fatica è uno dei principali sintomi debilitanti in molti disturbi psichiatrici e neurologici, compreso l'ictus.

La fatica post-ictus (PSF) è una delle sequele più gravi di questa patologia, caratterizzata da stanchezza e mancanza di energia fisica e mentale, non riducibile con il riposo. (Jianyu, 2022)

Nonostante l'impatto di questo disturbo nella vita quotidiana dei soggetti colpiti da ictus, non si hanno ancora conoscenze adeguate. Per questo motivo nel seguente capitolo verranno riportate le conoscenze attuali sul tema, così da poter analizzarne lo stato dell'arte.

Ad oggi, non si ha una definizione univoca della fatica: nell'articolo del 2013 "Fatigue and fatigability in neurologic illnesses", Kluger e colleghi hanno evidenziato l'importanza di una tassonomia precisa e accurata, al fine di poter rendere la valutazione e il reporting di questo disturbo quanto più preciso possibile. (Kluger, 2013)

Di fondamentale importanza è la distinzione tra il concetto di fatica e quello di affaticabilità:

- la prima si riferisce ad una sensazione soggettiva di stanchezza, crescente senso di sforzo e mancata corrispondenza tra lo sforzo speso e le prestazioni effettive
- la seconda fa riferimento al decremento osservabile e misurabile delle prestazioni, rispetto ad un valore di riferimento, in un dato tempo di esecuzione del compito, fisico o mentale (Kluger, 2013; Lanctôt, 2019).

La mancanza di una definizione condivisa di PSF, rende difficile dare un indice preciso di incidenza e prevalenza. (Hinkle, 2017)

Per dare però un'idea dell'importanza dell'impatto di questo disturbo, possiamo comunque dichiarare che l'incidenza della fatica nei sopravvissuti all'ictus può raggiungere il 75%, mentre la prevalenza l'85%, con un impatto significativo sulla disabilità, sulla qualità di vita e sulla mortalità.

L'alterazione della percezione della fatica e l'affaticabilità possono insorgere sia come manifestazioni primarie che secondarie ad una patologia. Cause primarie possono includere trattamenti farmacologici, dolore cronico, anemia, disfunzioni respiratorie, depressione e disordini del sonno. Anche se queste condizioni possono interagire o sovrapporsi clinicamente alla fatica, è importante tenere a mente che si tratta di fenomeni distinti, aspetto che si rivela critico sia nella pratica clinica che nella ricerca. (Kluger, 2013)

1.1 La natura multidimensionale della fatica

Data la natura articolata e multidimensionale della fatica post-stroke, molti studi hanno esaminato le interazioni tra questa e fattori demografici, sociali, clinici, emotivi, cognitivi e relativi al recupero funzionale. (Hinkle, 2017; Aarnes, 2019)

Da un punto di vista demografico si è osservato che la giovane età e il genere femminile sembrano essere maggiormente associati a PSF, anche se attualmente non è stata ancora fornita una spiegazione per questa associazione.

A livello sociale un soggetto scarsamente supportato sembrerebbe essere più facilmente colpito da PSF.

Lo stile di coping, inoltre, potrebbe essere un altro fattore contribuente: lo stile evitante sembra essere maggiormente relato a depressione post stroke (PSD), mentre quello conflittuale a PSF. I processi di coping sembrerebbero influire sugli outcome a lungo termine sia rispetto alla depressione che alla fatica.

La presenza di depressione post stroke è elevata (circa 30% nei soggetti con stroke a cinque anni dall'evento) e spesso comporta dei sintomi sovrapponibili a quelli della fatica, come lentezza motoria o fisica, rendendo difficile differenziare le due condizioni.

Gli studi suggeriscono che ci sia un meccanismo di fondo in comune tra queste due condizioni, ma che possano presentarsi anche in maniera indipendente.

Anche l'associazione tra ansia e PSF è riportata in molti studi, ma non è uniformemente replicata e sembra diminuire nel momento in cui si riduca la depressione.

La PSF è inoltre associata a disturbi del sonno e a sonnolenza diurna, anche se tale relazione non è stata confermata in maniera consistente. (Aarnes, 2019; Hinkle, 2017)

Fatica, dolore e depressione sono condizioni reciprocamente correlate, in particolare il dolore post stroke sembra essere coinvolto nella persistenza della fatica nel tempo.

La coesistenza di dolore e fatica nei soggetti con ictus suggerisce un meccanismo di fondo comune, che si traduce in livelli di self-efficacy e partecipazione alle attività significativamente più bassi se comparati a soggetti con livelli di PSF e dolore minori.

Sia la depressione che la PSF sono associati con disfunzione cognitiva complessiva, deficit dell'attenzione e velocità di elaborazione, con un indice di correlazione che varia al variare del tempo. Nello specifico la PSF è correlata a deficit della velocità di elaborazione a 3 e 6 mesi dall'evento lesivo e a disfunzioni legate alla memoria a 6 mesi dallo stroke.

Inoltre, si è visto che i deficit dell'attenzione e dei processi cognitivi globali hanno mostrato la più alta correlazione con la fatica dopo sei mesi dallo stroke, mentre i deficit di linguaggio, memoria a lungo termine e funzioni esecutive mostravano la più alta correlazione con la fatica dopo un anno.

Rispetto alla localizzazione e all'estensione della lesione cerebrale molti studi non hanno trovato alcuna correlazione con la fatica.

Negli studi in cui si evidenziava una certa associazione tra sito lesionale e PSF, le valutazioni erano condotte in stadi avanzati della patologia, con la possibilità che nuovi fattori fossero subentrati in un secondo momento.

Staub e colleghi (2001) hanno notato che potrebbero esserci almeno due tipi diversi di PSF causati da disfunzioni cognitive, che a loro volta sarebbero associate con determinate strutture cerebrali; la fatica che si presenta dopo aver parlato per un po' di tempo potrebbe essere collegata con afasia residua secondaria a lesione dell'emisfero di sinistra. Una PSF più primaria sembrerebbe invece essere collegata a una lieve alterazione dell'attenzione dopo ictus sottocorticale o del tronco encefalico, per compromissione del sistema corticale di attivazione.

1.2 Modelli fisiopatologici della fatica

Mentre la fatica acuta è un utile indicatore dello stato fisico, cognitivo ed emotivo di un organismo, la fatica cronica non è più informativa sullo stato reale dell'organismo, alterando la percezione corporea nelle azioni e compromettendo la partecipazione dei soggetti alle attività quotidiane.

Nella malattia, l'infiammazione innesca una cascata di eventi molecolari e cellulari, che agisce sui sistemi dopaminergici e di trasporto del glutammato che comportano sintomi clinici quali perdita di appetito, stanchezza e ritiro sociale.

Da un punto di vista biologico e immunologico, si ipotizza che ci possa essere un'influenza dell'attivazione pro-infiammatoria in modo inappropriato e prolungato nella fase acuta, che possa spiegare la PSF.

In patologie quali l'ictus e le lesioni cerebrali traumatiche, sebbene l'infiammazione sia predittiva della fatica precoce, questa non spiega la fatica nel lungo termine.

Per poter giustificare questa condizione, sono nati tre modelli, che fanno riferimento a delle possibili disfunzioni a livello neurale funzionale.

- Il Sensory Attenuation Model (SAF) propone che alla base della fatica ci sia l'aumento della percezione dello sforzo. Questo deriverebbe da una discrepanza tra la previsione e le conseguenze sensoriali del movimento, portando ad un guadagno di errori elevato o una soppressione

sensoriale ridotta, che si traducono in una percezione sovradimensionata dello sforzo. (Kuppuswamy, 2017).

- La teoria metacognitiva della disomeostasi (Stephan e altri 2016) si basa sui principi dell'elaborazione predittiva. In questo caso, la maggiore attenzione prestata agli input interocettivi, dovuta a ripetute previsioni non soddisfatte, determina una riduzione dell'autoefficacia allostatica¹ che continua anche dopo il ripristino dell'omeostasi.
- Il modello della sensibilizzazione centrale propone che l'eccessiva attivazione dei sistemi eccitatori provochi la sensibilizzazione dei sistemi inibitori, dando luogo a un segnale di allarme costante che indica la necessità di riposare (Tanaka e altri 2013). La teoria della sensibilizzazione centrale allude a meccanismi inibitori cerebrali disfunzionali che permangono a lungo dopo che i sistemi eccitatori sono tornati al loro stato normale.

Per spiegare la cronicità della fatica, i modelli SAF e di sensibilizzazione fanno riferimento a disfunzioni di ordine relativamente inferiore del cervello, come la percezione dello sforzo e la vigilanza, mentre la teoria metacognitiva si basa su disfunzioni di ordine superiore.

Considerando la fatica come un'esperienza, si può affermare che qualsiasi processo che contribuisca a questa deve essere strettamente legato ai processi che sono alla base della consapevolezza cosciente (*conscious awareness*). In quest'ottica, la teoria della sensibilizzazione non chiarisce come l'alterazione del controllo inibitorio provochi la fatica, mentre i modelli metacognitivo e SAF spiegano entrambi come nasce l'esperienza della fatica, con la teoria metacognitiva che pone alla base un'alterazione della percezione delle informazioni interocettive e la SAF che suggerisce un'alterazione dell'elaborazione delle informazioni sensoriali esteroceettive.

Nel caso particolare della percezione dello sforzo muscolare, la SAF prevede che l'elaborazione delle informazioni sensoriali afferenti alla muscolatura abbia un ruolo maggiore nella percezione alterata dello sforzo muscolare, rispetto ai modulatori cardiovascolari e respiratori, considerati gli elementi interocettivi classici.

Diversi studi hanno dimostrato che lo sforzo percepito può essere alterato manipolando l'input sensoriale afferente dai muscoli o interrompendo le previsioni sensoriali, il che porta a concludere

¹ Autoefficacia allostatica o self-efficacy: credenze e convinzioni (coscienti e non) dell'individuo rispetto all'essere in grado di fare qualcosa.

che lo sforzo percepito è il risultato del processo che integra l'input afferente con le previsioni sensoriali rispetto ad un'azione.

È stato dimostrato che un maggiore sforzo percepito spieghi una maggiore fatica di tratto, ovvero l'entità media della fatica, ma non la fatica di stato, ovvero la fatica al momento dell'esecuzione del compito. Questo indica che l'elevato sforzo percepito non è una conseguenza della fatica, ma una causa di questa (De Doncker e altri 2020a).

Inoltre, gli stessi autori degli studi precedentemente citati affermano che una riduzione della fatica è accompagnata da una riduzione della percezione dello sforzo (De Doncker e altri 2020b). Le due indagini, considerate nel loro insieme, confermano l'idea che l'alterazione della percezione dello sforzo sia alla base dell'affaticamento patologico.

Attualmente il quadro SAF sembra essere il modello maggiormente accreditato per spiegare il maggiore sforzo motorio percepito durante la fatica.

1.3 Correlati neurali

La percezione dello sforzo è scarsamente indagata e gli studi richiedono per lo più compiti motori e non cognitivi per manipolare i livelli di sforzo.

Nel complesso, le regioni cerebrali la cui attività varia con la percezione dello sforzo includono la corteccia sensorimotoria, il talamo, l'insula anteriore, il solco/giro temporale superiore, la corteccia cingolata anteriore, il giro frontale inferiore e il lobo parietale inferiore.

Queste regioni cerebrali associate alla percezione dello sforzo si sovrappongono in modo significativo alle regioni coinvolte nella fatica patologica.

Altre aree correlate alla fatica, ma non alla percezione dello sforzo, sono la corteccia cingolata posteriore, il caudato e il putamen, il cui ruolo nella fatica non è ancora chiaro.

Le aree cerebrali la cui attività segue i livelli di sforzo *self-reported* possono essere classificate in quattro categorie (Fig. 1):

- Aree di elaborazione e integrazione sensoriale (talamo, giro temporale superiore);
- Aree interocettive e di consapevolezza (insula anteriore e corteccia cingolata anteriore);
- Aree attenzionali ventrali (lobo parietale inferiore, giro frontale inferiore e insula anteriore);
- Aree modalità-specifiche (corteccia sensorimotoria, SMA e corteccia occipitale).

Di seguito verranno descritte le principali aree coinvolte e i loro ruoli nella percezione dello sforzo e della fatica.

Il talamo è un importante centro di elaborazione sensoriale del cervello, dove tutti gli input sensoriali, tranne l'olfatto, convergono all'ingresso del sistema nervoso centrale.

Anche se un tempo si pensava che fosse semplicemente una stazione di trasmissione sensoriale, oggi è noto che promuove complessi gating e modulazioni del guadagno sensoriale, acquisendo un ruolo centrale nella percezione dello sforzo, indipendentemente dalla natura del compito. (Halassa e Sherman, 2019; Sherman, 2017).

È probabile che l'insula, con il suo ruolo di consapevolezza dello stato interno del corpo, svolga un compito nella percezione dello sforzo segnalando lo stato omeostatico dell'organismo.

Tuttavia, l'ampia connettività dell'insula posteriore con il temporale posteriore, parietale e le sensorimotorie, suggerisce che questa possa contribuire alla percezione dello sforzo anche attraverso l'elaborazione sensoriale esteroceettiva.

La corteccia cingolata anteriore svolge funzioni cognitive di ordine superiore, segnalando un'elevata complessità e necessità di attenzione nelle azioni. Altre regioni corticali coinvolte sono il giro temporale superiore e il solco, il giro frontale inferiore e il lobo parietale inferiore.

Il giro temporale superiore è un'area di integrazione multisensoriale con ruoli nell'elaborazione uditiva insieme alla comprensione del linguaggio e a tratti comportamentali complessi che suggeriscono un contributo alla percezione dello sforzo, in particolare quando i requisiti del compito sono complessi.

Il giro frontale inferiore, con le sue connessioni a lungo raggio alle cortecce frontale, temporale e parietale, insieme al lobo parietale inferiore e alle regioni temporali superiori vicine, formano la rete attenzionale ventrale che si ritiene comunemente coinvolta nell'attenzione bottom-up. Ciò indica che i processi guidati dallo stimolo sono significativi per la percezione dello sforzo, indipendentemente dalla complessità del compito di ordine superiore.

Il coinvolgimento delle aree sensoriali e di integrazione di ordine superiore nella fatica è stato evidenziato in uno studio in cui è stato utilizzato un feedback visivo per manipolare lo sforzo percepito mentre la performance motoria veniva mantenuta costante. (Williamson, 2001).

I ricercatori hanno dimostrato che la percezione dello sforzo era associata ad una maggiore attivazione del talamo e dell'insula di destra e ad una riduzione dell'attivazione della corteccia cingolata anteriore e dell'insula di sinistra, mentre non era associata a variazioni della frequenza cardiaca e del consumo di ossigeno, variabili più strettamente relate all'output motorio.

Il ruolo delle regioni sensorimotorie di ordine superiore nella percezione dello sforzo trova una spiegazione nella prospettiva del quadro SAF, in quanto queste regioni generano predizioni sensoriali essenziali per la modulazione degli errori.

In sintesi, le regioni implicate nella percezione dello sforzo includono aree coinvolte nell'elaborazione sensoriale guidata dallo stimolo, aree che stabiliscono il guadagno sensoriale e altre regioni di ordine superiore, coinvolte nell'attenzione, nelle funzioni esecutive e nell'inferenza omeostatica.

Le regioni coinvolte nell'elaborazione sensoriale dal basso verso l'alto e le aree sensoriali di ordine superiore che impostano il guadagno dall'alto verso il basso, possono essere viste come la rete primaria che genera la percezione dello sforzo, mentre le regioni attenzionali, esecutive e omeostatiche sono modulatori secondari, top-down specifici del compito, della percezione dello sforzo.

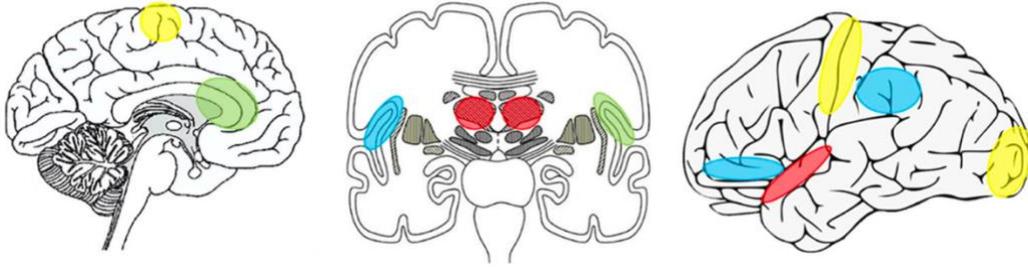


Fig 1: Attività nelle regioni cerebrali che covariano con i livelli di sforzo auto-riferiti: Aree di elaborazione e integrazione sensoriale in rosso (talamo, giro temporale superiore), regioni attenzionali ventrali in blu (lobo parietale inferiore, giro frontale inferiore e insula anteriore), aree interocettive e di consapevolezza in verde (insula anteriore e corteccia cingolata anteriore) e rappresentazioni modalità-specifiche in giallo (corteccia sensorimotoria, SMA e corteccia occipitale).

1.4 Percezione dello sforzo, senso dell'agency e fatica

La percezione dello sforzo è strettamente connessa con il senso di agency, ovvero la sensazione di esercitare un controllo su un'azione e sulle sue conseguenze, dove un maggiore sforzo è associato a un più alto senso di agency (Chambon e altri 2014).

Deficit specifici come la pesantezza corporea, che possono interferire con l'esperienza del sé fisico, possono contribuire a disturbi del senso di agency.

In uno studio del 2016 Kuppuswamy suggerisce che la percezione di arto pesante non sia correlata alla debolezza muscolare oggettiva nei soggetti colpiti da ictus, ma all'alterata previsione e percezione dello sforzo, mediato da un'alterata elaborazione sensoriale centrale. (Kuppuswamy, 2016)

Se questo sia il risultato di una scarsa previsione sensoriale (in discesa) o di errori di previsione (in salita) è ancora una questione aperta.

Infatti, la differenza nella sintomatologia riferita di "controllo esterno" rispetto a quella di "pesantezza corporea" potrebbe essere il risultato di una scarsa attenuazione sensoriale, guidata da deficit diversi, l'una da una scarsa previsione e l'altra da errori di previsione anomali.

Queste esperienze sono state riscontrate in un'ampia varietà di malattie, come la schizofrenia, suggerendo che queste esperienze non siano specifiche della malattia, ma una caratteristica della fatica di lunga durata.

In quest'ottica, la fatica potrebbe essere collocata all'interno dello spettro dei disturbi dell'agency. (Kuppuswamy, 2021)

1.5 La valutazione della fatica nel post stroke

Molti degli strumenti di valutazione della PSF sono stati originariamente sviluppati per condizioni diverse dallo stroke. Non tutti gli strumenti dedicati alla valutazione della fatica sono spendibili nella popolazione di soggetti colpiti da ictus.

Ad esempio, gli strumenti che includono domande rispetto alla debolezza generale non possono essere applicabili nello stroke, in quanto questa è solitamente attribuibile all'emiparesi piuttosto che alla fatica.

Nonostante i clinici riconoscano la necessità di valutare la PSF, non c'è attualmente un consenso su quale strumento utilizzare e sulle tempistiche di utilizzo.

Nella Tabella 1 sono riportate le scale di valutazione utilizzate comunemente a livello internazionale. Tra queste la Fatigue Severity Scale (FSS) è risultata essere la scala maggiormente utilizzata.

Questa è una scala a 10 items, con punteggi Likert da 0 a 7 relativi alla fatica percepita dal paziente nell'ultima settimana.

Inoltre, Lynch e colleghi hanno creato definizioni di casi di PSF basandosi su interviste a pazienti ospedalizzati e residenti in comunità. (Lynch et al, 2007)

Le indicazioni attuali da parte dell'American Heart Association sono quelle di utilizzare questi due strumenti in quanto: la FSS è la scala più utilizzata e le definizioni dei casi di Lynch e colleghi sono utili anche per rilevare la depressione nel momento in cui si valuta la PSF.

Rispetto alle tempistiche, sarebbe ottimale eseguire la valutazione subito dopo la fase acuta e successivamente regolarmente a 3 mesi, 6 mesi ed infine annualmente.

Questo tipo di approccio non solo è utile per la diagnosi funzionale ma anche a scopi di ricerca, rendendo possibile il confronto tra dati. (Hinkle, 2017)

Measure	Description	Reliability	Validity	Specific to Stroke
FAS	10-item self-rating scale for how a person usually feels with a 5-point Likert scale from 1 (never) to 5 (always)	Cronbach $\alpha=0.58-0.62$ ¹⁷	Construct validity=0.71 (<0.001), n=52 ¹⁷	Systematic review reported FAS used in 4 studies of PSF ¹²
Fatigue Impact Scale	Self-report measure of the presence and severity of fatigue and its impact on cognitive, physical, and psychosocial functions ¹⁸	Internal consistency=0.93 ¹⁹	Concurrent: sickness impact profile Discriminative: significant difference between scores of patients with MS and hypertensives ¹⁹	Tested in 60 community-dwelling patients after stroke ¹⁸
FSS	10-item self-rating scale for how a person has felt in the past week using a 7-point Likert scale	Internal consistency=0.88-0.95 ¹⁹	Construct: factor analysis using oblique rotation verified Convergent: Pearson correlation with MAF (r=0.74, P<0.05), VAS-F (r=0.37, P<0.05), and Rhoten Fatigue Scale (r=0.03, P=0.05) ¹⁹	Systematic review reported FSS used in 24 studies of PSF ¹²
Vitality scale of 36-item Short Form	4-item self-rating scale for how a person has felt in the past 4 wk	Cronbach $\alpha=0.76-0.78$ ¹⁷	Construct validity=0.58 (<0.001), n=55 ¹⁷	Tested in 55 patients with stroke ¹⁷
Multidimensional Fatigue Symptom Inventory	Total=16 items; 14 items=100 mm VAS; 2 items=multiple choice	Cronbach $\alpha=0.91-0.93$ ¹⁷	Construct validity=0.47 (<0.001), n=55 ¹⁷	Tested in 55 patients with stroke ¹⁷
Fatigue domain from Profile of Mood States	6-item self-rating scale for how a person has felt in the past week	Cronbach $\alpha=0.88-0.89$ ¹⁷	Construct validity=0.75 (<0.001), n=55 ¹⁷	Systematic review reported use in 1 study ^{12,17}

FAS indicates Fatigue Assessment Score; FSS, Fatigue Severity Scale; MAF, Multidimensional Assessment of Fatigue; MS, multiple sclerosis; PSF, poststroke fatigue; and VAS-F, Visual Analog Scale-Fatigue.

Tab. 1: Tabella raffigurante le scale di misura comunemente utilizzate per la valutazione della PSF.

1.6 Trattamento farmacologico

Data la natura multidimensionale della PSF, la gestione farmacologica di questa risulta essere complessa e spesso non soddisfacente.

Gli studi attualmente disponibili sono rispetto a farmaci come il modafinil, farmaci dopamino-agonisti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e integratori di vitamine. (Hinkle, 2017)

Il modafinil è un farmaco originariamente utilizzato per i pazienti con ipersonnia o narcolessia per promuovere la veglia.

Questo ha avuto maggior effetto nei soggetti colpiti da ictus diencefalico rispetto a quelli con ictus corticale, probabilmente perché la sede lesionale porta a disfunzione del sistema reticolare attivante.

Rispetto ai farmaci che agiscono come agonisti parziali sui recettori della dopamina e della serotonina i pazienti sembrano essere tolleranti, anche se gli studi analizzati hanno una ridotta numerosità campionaria. (Lanctôt, 2019; Hinkle, 2017)

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, conosciuti come antidepressivi per eccellenza, sono stati provati, ma non sembrano essere efficaci nel trattamento della PSF sulla base dei risultati di 2 RCT. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 83 pazienti con PSF ha rilevato che la fluoxetina non era efficace nel migliorare la PSF, sebbene migliorasse la depressione e altri disturbi emotivi. Questi risultati suggeriscono che il sistema serotoninergico potrebbe non essere strettamente correlato alla PSF come lo è ai disturbi emotivi, corroborando l'ipotesi che siano fenomeni distinti.

L'integrazione di vitamine è efficace per alleviare la PSF, anche se i dati sono insufficienti per trarre conclusioni definitive. Le vitamine candidate sono la vitamina B 1, la vitamina B12 e l'idebenone, un analogo sintetico del coenzima Q10.

Infine, le erbe tradizionali cinesi, come l'*Astragalus membranaceus*, sembrano essere efficaci, in quanto contengono una grande varietà di sostanze, tra cui saponine, polisaccaridi e flavonoidi, che sono state segnalate per avere effetti antinfiammatori, antiossidativi, di immunoregolazione e cardioprotettivi.

1.7 Trattamento riabilitativo

Attualmente le prove sull'efficacia di qualsiasi intervento per trattare o prevenire la PSF sono insufficienti, con studi spesso eterogenei, non controllati, con alto rischio di bias e ridotta numerosità campionaria. È infatti importante che nella pratica clinica si tenga conto di fattori come la depressione, l'ansia, i disturbi del sonno o dell'alimentazione, il dolore e i farmaci che provocano stanchezza.

Attualmente il trattamento non farmacologico della PSF comprende per lo più strategie comportamentali-compensative, che pur avendo una loro efficacia non agiscono in maniera causale sulla fatica.

Nello specifico queste comprendono la pratica di psicoterapia cognitivo-comportamentale e di mindfulness, l'adozione di strategie di conservazione dell'energia, che stratifichino le attività sulla base della priorità (ad esempio, routine quotidiane che forniscano un equilibrio tra attività e riposo). Altre strategie sono l'adozione di comportamenti corretti in materia di igiene del sonno e la comunicazione rispetto all' esigenza di riposo agli operatori sanitari, ai caregiver e ai datori di lavoro.

Le linee guida canadesi e americane propongono invece come trattamenti ristorativi l'agopuntura o l'esercizio fisico aerobico. Questo dovrebbe essere organizzato nei periodi della giornata di maggiore vigilanza, con richieste fisiche crescenti e adeguate al livello di tolleranza per migliorare il decondizionamento fisico. (Lanctôt, 2019)

Queste raccomandazioni non tengono però conto della differenza sostanziale che intercorre tra la fatica e l'affaticabilità: come sostenuto finora la fatica non è relata allo sforzo fisico effettivo.

(Hinkle, 2017)

2. Basi teoriche del trattamento con CMR sulla fatica

La Cognitive Multisensory Rehabilitation (CMR) si sviluppa come approccio riabilitativo neuro-cognitivista nato a Pisa negli anni '70 da studi condotti dal neurologo e neuropsichiatra Carlo Perfetti. A differenza del cognitivismo, Perfetti rifiutò l'idea che possa esistere un movimento fine a sé stesso e iniziò a parlare di azione come "processo intenzionale attivato dal sistema uomo che agisce in un determinato ambiente per determinati scopi".

In questa definizione possiamo scorgere i tre principi della Teoria Neurocognitiva della Riabilitazione:

Il primo principio intende l'*azione come atto di conoscenza*: il nostro sistema si organizza in funzione di una conoscenza del mondo e, allo stesso tempo, la conoscenza del mondo esterno permette l'agire dell'uomo.

Il corpo in tal senso acquisisce il ruolo di *superficie recettoriale* che, frammentandosi e modificandosi permette la costruzione di informazioni e di conseguenza di conoscenza. Questo rappresenta il secondo principio fondamentale.

Il terzo principio, invece, vede il *recupero come apprendimento in condizioni patologiche*: è necessario tenere conto che il soggetto trattato è affetto da patologia, quindi dovrà essere il riabilitatore a creare le condizioni necessarie affinché il sistema si organizzi in funzione di una conoscenza, tenendo conto delle alterazioni specifiche dei processi cognitivi. (Argüelles, 2011)

L'approccio riabilitativo neurocognitivo considera quindi l'agire come un processo di conoscenze organizzate, costruito grazie all'attivazione dei processi cognitivi di percezione, memoria, attenzione, linguaggio, rappresentazione e confronto, la cui alterazione comporta delle deviazioni patologiche del comportamento.

Negli esercizi neurocognitivi, l'organizzazione del sistema uomo avviene a partire da un problema conoscitivo, ovvero una domanda, a cui il soggetto può rispondere solo attraverso la frammentazione del corpo e la riorganizzazione dei processi cognitivi, che divengono al tempo stesso fine e mezzo del recupero. Questo costituisce una forma di allenamento cognitivo, funzionale al recupero dei processi cognitivi stessi.

Anche se attualmente non si ha un'unica teoria che spieghi la fatica, in tutti i modelli finora proposti si sono evidenziate delle alterazioni della percezione sensoriale, della rappresentazione del corpo e dell'azione, alla base dell'aspettativa dello sforzo percepito, alterata nella PSF.

Il recupero di una corretta percezione corporea e il ristabilirsi di una buona omeostasi tra le informazioni interocettive ed esteroceettive, potrebbero essere fondamentali per il recupero della consapevolezza corporea e del sense of agency.

In particolare, Van De Winckel e colleghi hanno proposto un modello (Fig. 2) che spiega come le informazioni sensoriali, motorie e visive raggiungano le aree di integrazione multisensoriale attraverso l'opercolo parietale OP4, formando la consapevolezza corporea, anche chiamata schema corporeo.

In questo contesto, la consapevolezza corporea si riferisce alla comprensione e alla consapevolezza percettiva di

1. propiocezione: posizione del corpo, senso del movimento e come le parti del corpo sono situate nello spazio peripersonale,
2. esterocezione: localizzazione dei segnali visivi, tattili, uditivi all'interno dello spazio peripersonale,
3. interocezione: stati interni del corpo.

Dunque, le informazioni dalla rete di integrazione multimodale vengono inviate alla corteccia parietale posteriore dove si forma l'immagine corporea. Questa si riferisce a mappe corporee visuo spaziali dinamiche che ospitano la comprensione e la consapevolezza cognitiva di come l'intero corpo è situato nello spazio in ogni momento. La consapevolezza del corpo e l'immagine corporea, pur interagendo tra loro, sono due tipi diversi di rappresentazioni corporee mentali.

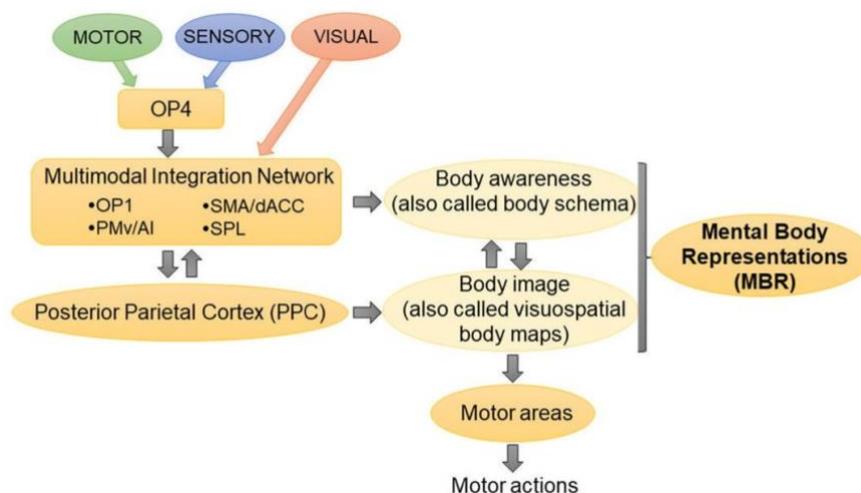


Fig. 2: Descrizione del modello proposto per spiegare come le informazioni sensorimotorie e visive contribuiscano alla Rappresentazione corporea mentale.

Considerando questo modello, gli esercizi di CMR mirano direttamente al ripristino della consapevolezza corporea nella sua globalità, favorendo il ripristino della funzione motoria.

La CMR, inoltre, agendo sulle aree coinvolte nell'elaborazione sensoriale guidata dallo stimolo e sulle altre regioni di ordine superiore coinvolte nell'attenzione, nelle funzioni esecutive e nell'integrazione tra le informazioni interocettive ed esteroceettive, potrebbe agire causalmente sulla percezione dello sforzo.

Da un punto di vista pratico, gli esercizi prevedono discriminazioni di forme, lunghezze, pesi, distanze, e texture, anche attraverso l'integrazione di informazioni visive, possibili solo attraverso la percezione del proprio corpo.

Per poter recuperare una rappresentazione globale, è di fondamentale importanza svolgere esercizi che creino relazioni tra diverse parti del corpo e integrino diverse modalità informative per il ripristino di un percolato unico e coerente.

Strumenti neurocognitivi fondamentali sfruttano proprio l'anticipazione della percezione e il confronto con quanto realmente percepito, aspetti critici di base nella PSF.

3. Obiettivo e ipotesi dello studio

Questo elaborato nasce con l'obiettivo di sviluppare un protocollo di ricerca che indaghi primariamente l'efficacia del trattamento con Cognitive Multisensory Rehabilitation sulla fatica nei pazienti colpiti da ictus.

Lo studio andrà inoltre ad osservare le possibili correlazioni della fatica con l'interocezione, il dolore, l'ansia e la depressione, condizioni fortemente associate alla fatica.

Le seguenti ipotesi hanno guidato lo sviluppo del disegno di studio:

- A. Solo il trattamento attraverso CMR, e non l'attesa, porterà ad una riduzione della fatica
- B. L'efficacia del trattamento riabilitativo non sarà influenzata dallo svolgimento del trattamento preceduto o seguito da un periodo di attesa
- C. Presenza di una diretta correlazione tra la fatica e l'interocezione

4. Materiali e Metodi

4.1 Disegno dello studio

Per lo sviluppo di questo progetto di ricerca si è scelto un disegno di studio cross-sectional randomizzato.

Nello specifico, verranno considerati due gruppi, il primo (G1) svolgerà due mesi di trattamento con CMR seguito da un periodo di due mesi di attesa, mentre l'altro gruppo (G2) eseguirà prima il periodo di attesa e successivamente quello di trattamento riabilitativo.

Durante il periodo cosiddetto di attesa, i pazienti continueranno a svolgere la loro *usual care*, sia da un punto di vista farmacologico che fisioterapico.

I partecipanti verranno assegnati ai due gruppi di trattamento tramite randomizzazione generata computazionalmente.

La scelta di questo disegno di studio è stata effettuata in quanto il contesto clinico in cui si svolgerà lo studio non permette l'esecuzione di un approccio alternativo o il reclutamento di soggetti sani per un gruppo di controllo.

Per questo motivo, si è ritenuto necessario strutturare in questo modo la ricerca, così da poter differenziare tra un effetto terapeutico e un effetto puramente temporale.

Di seguito si riporta un'immagine relativa alla schematizzazione del disegno di studio.



Fig 3. Rappresentazione grafica del disegno dello studio

4.2 Campione e criteri di eleggibilità

Data l'assenza di studi precedenti sull'effetto della CMR sulla fatica in pazienti con ictus cerebrale, questo studio è da considerarsi uno studio pilota. La numerosità del campione è stata dunque fissata a 10 soggetti per gruppo di trattamento, per un totale di 20 soggetti.

Rispetto alle caratteristiche del campione, si è scelto di includere soggetti compresi tra i 18 e i 75 anni colpiti da ictus, ischemico o emorragico, da almeno 6 mesi, in modo tale da escludere soggetti con lesione acuta o trattamento farmacologico non stabilizzato.

Inoltre, i soggetti dovranno presentare un punteggio alla scala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Pirani, 2022) pari o superiore a 26 e un punteggio della *Fatigue Severity Scale* (FSS) (Siciliano, 2022) pari o superiore a 36, cut-off minimo indicato dagli autori per identificare soggetti con fatigue. Quest'ultima verrà proposta telefonicamente ai pazienti da parte di un professionista specificatamente individuato al fine di poter rilevare fin da subito la possibile eleggibilità dei pazienti.

Soggetti con patologie oncologiche, cerebellari, con deficit uditivi o di comprensione saranno invece esclusi dallo studio.

Infine, soggetti con aprassia, afasia e neglect severi verranno esclusi dallo studio per evitare la possibile sovrapposizione dei sintomi rispetto alla fatica. Queste saranno valutate rispettivamente con la *Apraxia Scale of Tulia*, l'*Aphasia Rapid Test* e il *Bell Test*. (Vanbellinghen, 2010; Azuar, 2013; Mancuso, 2019)

Al fine di poter valutare l'outcome primario dello studio, ovvero l'efficacia del trattamento sulla fatica, si eseguirà la valutazione della *Fatigue Severity Scale*, in quanto attualmente è la scala maggiormente utilizzata a livello internazionale e validata in italiano.

Gli outcome secondari saranno valutati rispettivamente con:

Barthel Index (Galeoto, 2015) e *Frenchay Activities Item* (Antonucci, 2022) per la valutazione delle attività quotidiane e delle possibili ripercussioni della fatica su queste;

L'ansia e la depressione con l'*Hospital Anxiety and depression scale* (Costantini, 1999), mentre i disturbi del sonno con la *Epworth sleepiness scale* (Vignatelli, 2003);

Verrà proposta la *Multidimensional assesment of interoceptive awareness (MAIA)* (Eggart, 2021), per la valutazione dell'interocezione e la *Numerating scale (NPRS)* (McCaffery, 1989) per valutare l'entità del dolore, considerando il valore massimo, medio e minimo riferito alla settimana precedente alla valutazione. Infine, per la valutazione della percezione e della stereognosi verranno eseguiti rispettivamente esercizi valutativi per la sensibilità esteroceettiva (tattile) e propriocettiva del polso, e il riconoscimento di 6 oggetti diversi (Klingels, K. *et al.*, 2010).

Le seguenti scale di valutazione verranno proposte all'inizio dell'assegnazione ai due gruppi, ovvero prima dell'intervento, dopo 2 mesi e dopo 4 mesi.

4.3 Trattamento Riabilitativo

Nel seguente protocollo verrà proposto un trattamento riabilitativo secondo la Cognitive Multisensory Rehabilitation (CMR), attraverso delle sedute di due ore al giorno per cinque volte alla settimana. Le sedute riabilitative prevederanno degli esercizi neurocognitivi specifici per ogni paziente, al fine di migliorare la percezione sensoriale nei diversi distretti corporei, riorganizzare e integrare le diverse modalità informative in un percelto unico e coerente, al fine di recuperare una rappresentazione corporea e dell'azione corretta.

4.4 Analisi statistica

L'analisi statistica del protocollo sarà eseguita sulla base delle ipotesi sviluppate.

A. L'effetto del trattamento sulla riduzione della fatica, rispetto a quello osservato nella condizione di attesa, verrà valutato con il software JMP versione 11, tramite l'applicazione del *t test* che considera il confronto tra le medie della popolazione trattata con quella non trattata.

Per confermare l'ipotesi che il trattamento abbia un effetto sulla riduzione della fatica devono essere valutati i seguenti test di ipotesi (Fig. 4):

- Verifica longitudinale: $(\text{PreT} - \text{PostT}) > (\text{PreA} - \text{PostA})$, da valutare sia per il gruppo G1 sia per G2. In tal caso fissando un $\alpha=0.05$, si valuta se vi è un effetto maggiore del trattamento sulla riduzione della fatica rispetto alla condizione di attesa misurata dopo 2 mesi;
- Verifica trasversale: $(\text{PreT} - \text{PostT})_{G1} > (\text{PreA} - \text{PostA})_{G2}$, con un $\alpha=0.05$ fissato, si confrontano le medie dei trattati e non trattati al tempo T1 al fine di verificare che il trattamento abbia un effetto nel primo periodo;
- Verifica trattamento: $(\text{PreT} - \text{PostT})_{G1} = (\text{PreT} - \text{PostT})_{G2}$, con un $\alpha=0.05$ fissato, si valuta se effettuare il trattamento nell'intervallo (T0;T1) abbia lo stesso effetto anche nell'intervallo (T1;T2).

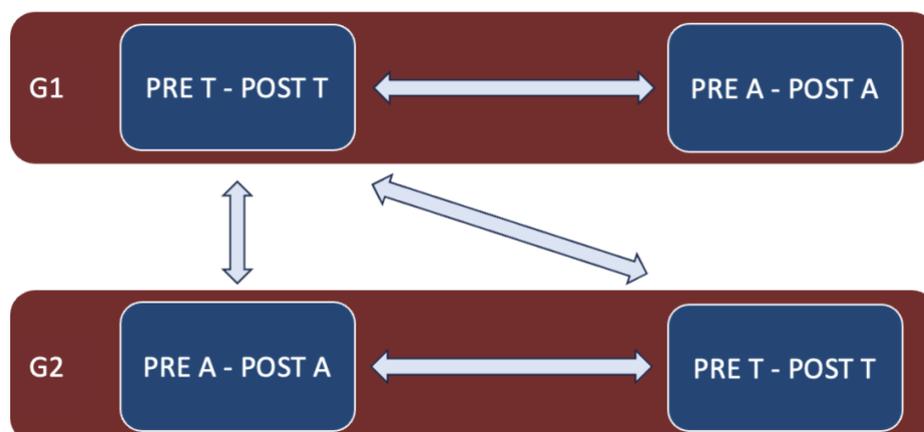


Fig 4: schematizzazione dei confronti effettuati per falsificare l'ipotesi A.

B. Al termine dello studio i due gruppi avranno dei risultati comparabili relativamente alla riduzione della fatica in quanto lo svolgimento del trattamento successivamente o precedentemente al periodo di attesa non è influente sull'efficacia del trattamento stesso.

Per falsificare quest'ipotesi si effettuerà il confronto tra medie con *t test* per la seguente ipotesi:

$$(PreA-PostA)_{G1} + (PreT- PostT)_{G1} = (PreA-PostA)_{G2} + (PreT- PostT)_{G2}$$

C. Studio della correlazione tra la fatica e l'interocezione (misurate relativamente con FSS e MAIA)

D. Studio della correlazione tra fatica e ansia, depressione, dolore e disturbi del sonno.

5. Discussione

Tale progetto prende vita dalla volontà di poter contribuire allo sviluppo di un approccio alla fatica che consideri gli aspetti causali e i correlati neurali sottostanti.

La differenziazione tra fatica e affaticabilità rende esplicita la necessità di lavorare non più sul ricondizionamento allo sforzo, ma sul ripristino della consapevolezza corporea in funzione del recupero motorio.

Nel corso di questi capitoli si è visto infatti che fattori alla base della fatica sembrerebbero essere proprio delle alterazioni nella percezione sensoriale corporea, nella rappresentazione del corpo e nella discrepanza tra l'anticipazione dell'azione e le afferenze di ritorno.

La Cognitive Multisensory Rehabilitation, attraverso la corretta attivazione dei processi cognitivi, mira al ripristino di una adeguata omeostasi tra lo stato interno del corpo e le informazioni provenienti dall'ambiente esterno alla base della percezione dello sforzo e del sense of agency, in cui le afferenze di ritorno collimano con le aspettative e con lo sforzo reale dell'azione.

La ricerca della letteratura effettuata e la stesura del protocollo di ricerca pongono le basi per la realizzazione del progetto nel suo complesso.

Future direzioni saranno la pubblicazione di tale protocollo, come da indicazioni EBM, il reclutamento dei pazienti, lo svolgimento dei trattamenti e dei follow up, analizzando infine i dati raccolti.

Lo studio, pur tenendo conto delle risorse disponibili e dell'ambiente in cui questo si verrà a realizzare, ha come focus quello di voler analizzare l'efficacia di questo trattamento sui pazienti con fatica colpiti da ictus, differenziandola da possibili effetti placebo.

Al termine dello studio ci si aspetterà quindi che i pazienti presentino livelli di fatica inferiori rispetto al basale, con ripercussioni sulla loro qualità di vita e partecipazione nella attività di vita quotidiana.

Inoltre, focalizzando il lavoro riabilitativo al recupero della rappresentazione del sé e dell'azione, ci si aspetterà una forte correlazione tra l'interocezione e la fatica; mentre si andranno ad osservare le possibili interazioni della fatica con altri elementi come la depressione, l'ansia e il dolore, al fine di corroborare o meno le ipotesi presenti in letteratura.

Essendo il primo studio che analizza l'efficacia della CMR sulla fatica post-stroke, è da considerarsi uno studio pilota sulla base del quale si deciderà lo sviluppo di uno studio clinico futuro.

Sarebbe interessante applicare questo approccio riabilitativo a campioni di studio più ampi, studiando come cambia l'attivazione neurale pre e post trattamento con CMR e se si possano attuare delle differenziazioni del trattamento rispetto alla sede lesionale e al profilo del paziente.

In futuro sarebbe opportuno sviluppare degli studi che integrino le analisi quantitative con gli aspetti più qualitativi della fatica, indagando il vissuto dei pazienti.

6. Conclusione

Tale elaborato, compreso all'interno di un progetto più ampio, costituisce un elemento fondamentale da cui partire per poter portare avanti lo studio.

La fatica, difficile da oggettivare e differenziare da altri disturbi, pone il riabilitatore di fronte all'evidenza che non si possa solo considerare la funzione meccanicistica del movimento dell'uomo, fatta di muscoli ed ossa, ma sia necessario tener conto della sua globalità e complessità.

L'agire patologico del paziente affetto da ictus è secondario a lesioni del SNC che alterano la percezione e i processi cognitivi, motivo per cui le alterazioni che ne derivano non sono trattabili attraverso un semplice rinforzo muscolare.

Allo stesso tempo, delle strategie comportamentali arginano il problema senza mai affrontarlo con occhi riabilitativi.

La CMR si pone invece l'obiettivo di non dare compensi e strategie ai pazienti affetti da ictus, ma di riabilitarli, agendo sulle disfunzioni alla base della fatica, restituendo loro per quanto possibile la libertà di agire.

Per poter valutare l'efficacia del trattamento con CMR, si è ritenuto di fondamentale importanza controllare un possibile effetto placebo con un intervallo temporale che precedesse o seguisse il periodo di trattamento.

Con l'idea di guardare al paziente come uomo nella sua globalità, si valuteranno le ripercussioni della fatica sulle attività di vita quotidiana con l'aspettativa che i pazienti, non percependo più la stessa entità di fatica, possano essere maggiormente coinvolti e partecipi a livello sociale.

Inoltre, per interpretare come la fatica si relazioni con altri disturbi, abbiamo ritenuto importante studiare la correlazione tra questa e la depressione, l'ansia e i disturbi del sonno.

Ci si augura che tale protocollo possa essere una guida per progetti futuri rispetto alla fatica, per acquisire nozioni sempre più precise e specifiche, che trovino un corrispettivo nel trattamento riabilitativo.

7. Bibliografia e sitografia

1. Antonucci L, Barbato C, Pellicciari L, Paperini A, Hochleitner I, (2022), “Italian translation and cross-cultural validation of an assessment tool for participation in stroke survivors: the Frenchay Activities Index”. *Neurol Sci.*;43(7):4297-4306. doi: 10.1007/s10072-022-05949-5. Epub 2022 Feb 18.
2. Aarnes R, Stubberud J, Lerdal A.(2020) “A literature review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility. *Neuropsychol Rehabil.*;30(8):1449-1476. doi: 10.1080/09602011.2019.1589530
3. Argüelles V., Cracchiolo M., De Patre D., Ferrer Davesa M., Nani C., Rigoni M.; (2021) “La Teoria Neurocognitiva secondo il Confronto tra Azioni”, Volume I, Piccin Nuova Libreria, Padova, 1-123
4. Azuar C., Leger A., Arbizu C., Henry-Amar F., Chomel-Guillaume S., Samson Y., (2013), “The Aphasia Rapid Test: an NIHSS-like aphasia test”, *Journal of neurology*
5. Chambon V, Sidarus N, Haggard P, (2014), “From action intentions to action effects: how does the sense of agency come about?” *Front Hum Neurosci* 8:320.
6. Costantini, M., Musso, M., Viterbori, P, (1999), “Detecting psychological distress in cancer patients: validity of the Italian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale”. *Support Care Cancer* 7, 121–127 <https://doi.org/10.1007/s005200050241>
7. De Doncker W, Charles L, Ondobaka S, Kuppuswamy A. (2020a). “Exploring the relationship between effort perception and post-stroke fatigue.” *Neurology* 95:e3321–e3330.
8. De Doncker W, Ondobaka S, Kuppuswamy A. (2020b). “Effect of tDCS on effort perception and post-stroke fatigue.”, *J Neurol* (under review). DOI: 10.1101/2020.11.18.20227272
9. Eggart M, Todd J, Valdés-Stauber J, (2021), “Validation of the Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA-2) questionnaire in hospitalized patients with major depressive disorder”. *PLoS One.*;16(6):e0253913. doi: 10.1371/journal.pone.0253913.
10. Galeoto G, Lauta A, Palumbo A, Castiglia SF, Mollica R, et al. (2015) “The Barthel Index: Italian Translation, Adaptation, and Validation”. *Int J Neurol Neurother* 2:028. 10.23937/2378-3001/2/1/1028
11. Halassa MM, Sherman SM. (2019). “Thalamocortical circuit motifs: a general framework.” *Neuron* 103:762–70.
12. Hinkle J.L., Becker K. J., Kim J.S., (2017), “Poststroke Fatigue: Emerging Evidence and Approaches to Management”, *Stroke*. Doi: 10.1161/STR.000000000000132
13. Jianyu Y, Haiyan LI, Dingyi X, Mingren C, Rixin C. (2023) “Efficacy of acupuncture therapy for post-stroke fatigue: a systematic review and Meta-analysis”. *J Tradit Chin Med.*;43(1):27-33. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.20221006.003.
14. Klingels, K. et al.,(2010), “A systematic review of arm activity measures for children with hemiplegic cerebral palsy”. *Clin. Rehabil.* 24, 887–900
15. Kluger B. M., Krupp L.B., Enoka R.M., (2013)“Fatigue and Fatigability in neurologic illness”, *American Academy of Neurology*, 409-416
16. Kuppuswamy A., (2017). “The fatigue conundrum.” *Brain* 140: 2240–5
17. Kuppuswamy A., (2021), “The Neurobiology of Pathological Fatigue: New Models, New Questions”, *The Neuroscientist* 2022, Vol. 28(3) 238–253
18. Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, Sahlas DJ, Foley N, Gubituz G, (2020), “Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition update 2019.” *Int J Stroke.*;15(6):668-688. doi: 10.1177/1747493019847334.

19. Lynch J, Mead G, Greig C, Young A, Lewis S, Sharpe M., (2007), “Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition.”, *J Psychosom Res.*;63:539–544. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.08.004.
20. Mancuso M, Damora A, Abbruzzese L, Navarrete E, Basagni B, (2019) , “A New Standardization of the Bells Test: An Italian Multi-Center Normative Study”. *Front Psychol.* Jan 22;9:2745. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02745.
21. McCaffery, M., Beebe, A., et al. (1989). *Pain: Clinical manual for nursing practice*, Mosby St. Louis, MO.
22. Pirani A, Nasreddine Z, Neviani F, Fabbo A, Rocchi MB, Bertolotti M, (2022). “MoCA 7.1: Multicenter Validation of the First Italian Version of Montreal Cognitive Assessment”. *J Alzheimers Dis Rep*;6(1):509-520. doi: 10.3233/ADR-210053.
23. Sherman SM. (2017).”Functioning of circuits connecting thalamus and cortex”. *Compr Physiol* 7:713–39.
24. Siciliano M, C. Chiorri, R. De Micco, (2019), “Fatigue in Parkinson's disease: Italian validation of the Parkinson Fatigue Scale and the Fatigue Severity Scale using a Rasch analysis approach”, *Parkinsonism and related disorders*
25. Sito SIN - Società Italiana Neurologia, Disponibile on-line all’indirizzo <https://www.neuro.it/web/eventi/NEURO/patologia.cfm?p=ictus> (visitato il 20/09/2023)
26. Staub F, Bogousslavsky J. (2001), “Fatigue after stroke: a major but neglected issue.” *Cerebrovasc Dis.*; 12:75–81. doi: 47685.
27. Stephan KE, Manjaly ZM, Mathys CD, Weber LAE, Paliwal S, Gard T, and others. (2016) “Allostatic self-efficacy: a meta- cognitive theory of dyshomeostasis-induced fatigue and depression.” *Front Hum Neurosci* 10:550.
28. Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. (2013). “Neural mechanisms underlying chronic fatigue.” *Rev Neurosci* 24:617–28.
29. Vanbellingen T, Kersten B, Van Hemelrijk B, Van de Winckel A, (2010) “Comprehensive assessment of gesture production: a new test of upper limb apraxia (TULIA).” *Eur J Neurol.*, 17(1):59-66. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02741. x.
30. Van de Winckel A, De Patre D, Rigoni M, Fiecas M, Hendrickson TJ, Larson M, Jagadeesan BD, Mueller BA, Elvendahl W, Streib C, Ikramuddin F, Lim KO. (2020), “Exploratory study of how Cognitive Multisensory Rehabilitation restores parietal operculum connectivity and improves upper limb movements in chronic stroke.” *Sci Rep.*;10(1):20278. doi: 10.1038/s41598-020-77272-y.
31. Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, D'Alessandro R; (2003), “Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity.” *Neurol Sci.*;23(6):295-300. doi: 10.1007/s100720300004.
32. Williamson J.W., McColl R., Mathews D, Mitchell J.H., (2001), “Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation.”, *J Appl Physiol* 90:1392–9.