Università degli Studi di Ferrara

Corso di Laurea magistrale in

Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie

Effetti del cammino su treadmill con realtà virtuale in soggetti con Sindrome di Rett: uno studio pilota

Relatore:

Prof./Dott. Sofia Straudi

Laureanda/o:

Michela Perina

Anno Accademico 2022 – 2023

INDICE

ABSTRACT 5

INTRODUZIONE 7

MATERIALI E METODI 14

Partecipanti 14

Il GRAIL System 14

Disegno dello studio 15

Analisi di baseline 18

Misure di outcome 19

Gait Analysis 21

Analisi dei dati 22

RISULTATI 23

DISCUSSIONE 31

BIBLIOGRAFIA 37

ABSTRACT

Background La sindrome di Rett è un disturbo del neurosviluppo che può compromettere gravemente il funzionamento motorio. In particolare, se si considerano le attività di deambulazione, i soggetti colpiti mostrano comportamenti peculiari, come freezing del passo, deviazione del passo, trascinamento del piede, shuffling parkinsoniano, ante pulsione o retropulsione del tronco e stereotipie delle mani. Diversi studi rivolti alla riabilitazione della popolazione Rett si sono avvalsi del treadmill, mentre altri hanno utilizzato la simulazione con la Realtà Virtuale, ma nessuno fino ad ora ha mai associato le due tecnologie.

Obiettivi Lo scopo dello studio è stato quello di indagare la fattibilità di un programma di riabilitazione motoria eseguito in un contesto di realtà virtuale immersiva su tapis roulant.

Metodi Ai partecipanti sono state proposte 4 sessioni con il sistema GRAIL. Durante le prime tre hanno svolto attività di camminata in uno scenario di Realtà Virtuale. Durante queste attività sono stati registrati i parametri dell'indice di felicità, della velocità di camminata, del tempo di resistenza e dell'attenzione allo scenario. L'ultimo giorno, per i soggetti idonei, è stata condotta un'analisi dell'andatura. Infine, è stato sottoposto ai genitori un questionario di valutazione dell'idoneità dello strumento (SEQ).

Risultati I 9 soggetti reclutati (età media 19,7 anni) hanno mostrato un buon punteggio di soddisfazione (media 54±7) al SEQ. Considerando l'indice di felicità, è stata riscontrata una differenza tra gli esercizi proposti. Inoltre, è stato rilevato un aumento della velocità di camminata, del tempo di resistenza e dell'attenzione alla terza sessione. I dati dell'analisi del cammino mostrano alcune caratteristiche comuni, ma anche alcune differenze tra i soggetti reclutati.

Conclusioni La simulazione di realtà virtuale eseguita su tapis roulant sembra essere fattibile in soggetti affetti da sindrome di Rett, ma occorre considerare alcune limitazioni nella partecipazione, dovute a limiti cognitivi.

INTRODUZIONE

La sindrome di Rett deve il suo nome ad Andreas Rett, pediatra viennese che per primo scoprì l'omonima malattia negli anni '60. Questi, mentre lavorava nella sua clinica di Vienna, si accorse di due bambine che, sedute in braccio alle loro madri nella sala d'attesa, muovevano le mani in modo simile tra loro. Il movimento delle mani era ripetitivo, un continuo torcersi e portarle alla bocca (wringing- mouthing). Un anno dopo Rett aveva descritto le stesse caratteristiche in 22 pazienti austriache, scrivendo il primo resoconto di quella condizione clinica unica che oggi porta il suo nome. (Rett, 1966) La sindrome è stata riconosciuta dalla comunità scientifica solo 17 anni dopo, quando il Dr. Bengt Hagberg, neurologo svedese, ha descritto 35 casi di Sindrome di Rett in lingua inglese ricollegandosi ai lavori di Rett. (Hagberg, 1983) Con gli sviluppi in campo laboratoristico è stata approfondita la patofisiologia della sindrome, fino alla svolta per la ricerca nella sindrome di Rett, nel 1999 quando il dr. Amir ne ha scoperto le basi genetiche nelle mutazioni del gene MECP2. (Amir, 1999) Da allora la ricerca ha fatto enormi passi avanti, dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

La sindrome di Rett o è una malattia neurologica rara che colpisce prevalentemente il sesso femminile (1 bambina su 10'000 nati vivi). È associata a diverse mutazioni nel gene 2 della proteina legante-metil-CpG (MECP2), importante per lo sviluppo fisiologico del sistema nervoso centrale. È una proteina regolatrice che quando è legata a oltre 40 altre proteine agisce come repressore sulla architettura della cromatina e che, se assente o presente in forma mutata, porta ad alterazioni nella neurogenesi, nella migrazione cellulare e nell'integrazione sinaptica. (Singh e Santosh, 2018)

La sua alterazione porta a diverse forme fenotipiche derivate dagli effetti del genotipo a seconda del sito di mutazione, dell'entità di mutazione e delle parti del gene codificante

coinvolte. Il risultato sono diverse combinazioni di disabilità cognitiva, aprassia e perdita dell'uso funzionale delle mani. (Neul *et al.*, 2011). Come descritto da Fabio et al. esiste una correlazione tra genotipo (tipo e entità della mutazione) e fenotipo, descritta attraverso l'uso della scala RARS. Questa scala validata nel 2005 esplora le aree cognitiva, sensoriale, motoria, emozionale, delle autonomie e del comportamento (Antonietti, Fabio e Martinazzoli, 2005). Le correlazioni mostrano come alcune mutazioni portino a maggiori deficit cognitivi (P152R), motori (R133C), emozionali (T158M, R133C), delle autonomie (R133C) o del comportamento (R133C, T158M), e a quadri in generale più (P152R T158M) o meno (R133C R306C) gravi.

I criteri diagnostici usati al giorno d'oggi sono i criteri di Neul et al. (2010), che prevedono un periodo di regressione dello sviluppo seguito da una perdita parziale o completa dell'uso volontario delle mani e della funzione comunicativa, alterazioni del passo, movimenti stereotipati delle mani e una successiva stabilizzazione del quadro clinico (Neul *et al.*, 2010). La diagnosi è esclusa se nella storia clinica è presente una cerebrolesione secondaria a trauma, una malattia neuro metabolica o infezioni neurologiche severe o uno sviluppo psicomotorio alterato nei primi sei mesi di vita (Gold *et al.*, 2018).

Durante il periodo di regressione è comune che si manifesti anche un comportamento simil-autistico, come l'isolamento sociale che può risolversi con la crescita delle pazienti (Singh e Santosh, 2018).

Il quadro sindromico completo è descritto da Pini et al. e Anderson et al. e prevede comorbidità come la crescita ridotta, problematiche gastro intestinali, osteopenia, aprassia del cammino, scoliosi (80% del campione di Anderson), disfunzioni autonomiche, epilessia, disturbi della respirazione (iperventilazione ed apnee) e del sonno (Pini *et al.*, 2016).

Dopo la fase di regressione, si verifica un periodo di stabilizzazione, durante il quale le ragazze con RTT manifestano situazioni cliniche variabili (Neul *et al.,*2011). I quadri clinici sono caratterizzati da diversi gradi di disabilità cognitiva e compromissione motoria, come fluttuazioni del tono muscolare, perdita del controllo del tronco e dell'equilibrio, scoliosi e perdita dell'uso intenzionale delle mani. La fase successiva della malattia è caratterizzata da retrazioni osteotendinee e immobilità progressiva (Hagberg, 2002).

Lo studio longitudinale più completo e recente è quello di Anderson et al. del 2014 che ha seguito un campione di soggetti femminili con RTT per 20 anni.
Descrive l'indice di sopravvivenza di 396 ragazze (77,6% a 20 anni e 71,5% a 25 anni) e le cause di morte più frequenti quali infezioni delle basse vie urinarie (36.8%), aspirazioni e asfissia (31.6%), insufficienza respiratoria (14.0%), e problemi legati a quadri epilettici (5.3%). Lotan, nel suo studio indica che la sopravvivenza media stimata di queste bambine si aggira intorno ai 50 anni (Lotan, 2006).
Ragazze e bambine con mutazioni di delezione maggiori presentano un rischio di morte tre volte superiore rispetto a mutazioni minori. Un'elevata mortalità è legata anche a mutazioni di tipo p.Arg270, pArg 106 e pArg306. La mutazione a minor rischio di morte precoce sembra essere la pArg255 (Anderson. *et al.*, 2014).

La riabilitazione motoria delle bambine con sindrome di Rett è fondamentale per poter implementare le loro abilità e la loro qualità di vita. Secondo una revisione sistematica del 2020 gli interventi descritti in letteratura volti a ridurre e prevenire le limitazioni motorie funzionali nelle ragazze RTT sono la fisioterapia tradizionale, l'idroterapia, il treadmill training, gli interventi sensoriali, gli interventi computerizzati e la musico-terapia. (Fonzo, Sirico, & Corrado, 2020) Alcuni degli obiettivi della riabilitazione motoria includono esercizi specifici per il bilanciamento, la coordinazione occhio-piede, camminare su diverse superfici e superare ostacoli (Young *et al.,* 2020).

Per quanto riguarda l'abilità del cammino, presente in circa il 50% delle ragazze con RTT, si osserva aprassia del cammino, base d'appoggio allargata, difficoltà nell'iniziare il ciclo del passo e un'alterazione nell'integrazione delle informazioni sensoriali del movimento. (Neul, et al., 2010).

È stata condotta un'analisi approfondita delle abilità motorie riguardo alla capacità di camminare. Isaias et al. (2014) hanno analizzato l'inizio del passo nelle ragazze affette da Sindrome di Rett, dimostrando che queste producono principalmente uno spostamento medio-laterale durante la fase di disequilibrio all'inizio del cammino, con una bassa attivazione dei muscoli dorsiflessori della caviglia. Gli autori affermano che i meccanismi di controllo durante questa fase iniziale del cammino non sono integrati in un programma locomotorio, e a causa di ciò, possono essere compromessi. Nelle fasi successive continuano a mantenere una base di supporto ampia che consente movimenti rotatori compensatori del tronco. Secondo Downs (2014) e Drobnyk (2019), la scarsa rappresentazione del movimento e la mancanza di controllo feedforward possono essere associati ad alterazioni dell'integrazione sensoriale, che possono influenzare la funzione del cammino (Frost *et al.*, 2015).

Nell'ambito della riabilitazione del cammino il treadmill si è dimostrato uno strumento che rende possibili miglioramenti dello schema del passo nelle ragazze con RTT. Layne e colleghi (2021) hanno analizzato la camminata in 17 ragazze con RTT che camminavano su un tapis roulant con un aumento graduale della velocità (0,1 m/s ogni 20 s) fino a quando la partecipante iniziava a mostrare segni di disagio o a fare affidamento sul feedback dei genitori. Gli autori sottolineano che le ragazze che hanno partecipato allo studio hanno conservato la capacità di fare affidamento sul processo di feedback sensoriale per adattare il loro cammino ai cambiamenti di velocità.

Lotan, Isakov e Merrick (2004) hanno testato un programma di intervento giornaliero su treadmill a bassa intensità per 2 mesi su 4 bambine. Il programma ha migliorato la fitness fisica e la capacità aerobica delle ragazze. Questo tipo di training può essere effettuato anche da personale non sanitario attraverso una breve formazione iniziale. Larsson, Juli, Engerstrom, Sandlund e Lindstrom (2018) ha poi rilevato che durante il cammino su treadmill le ragazze riescono ad adattare la propria velocità del passo fino alla loro massima velocità possibile. Nello studio, gli autori hanno misurato segnali fisiologici, ma non dati cinematici.

Da tempo il cammino su treadmill viene implementato attraverso la realtà virtuale nei percorsi riabilitativi di diverse patologie (Gagliardi, et al., 2018; Munari, et al., 2020; Peruzzi, Cereatti, Della Croce, & Mirelman, 2016; Cho, Hwang, Hwang, & Chung, 2016).

Tra le tecnologie emergenti in ambito riabilitativo vi è la Realtà Virtuale le cui potenzialità sono conosciute e discusse in letteratura già da tempo.

La Realtà Virtuale (RV) presenta ambienti virtuali che possono essere modificati e impostati in base allo scopo riabilitativo, è molto più di un'attività in cui è presente uno schermo standard su cui viene visualizzato un video game (Tieri, Morone, Paolucci, & Iosa, 2018). Infatti Mantovani e colleghi approfondiscono le caratteristiche di questa tecnologia descrivendo le tre proprietà essenziali per la definizione di RV:

IMMERSIVITA': l'utente percepisce di essere più all'interno del mondo virtuale che del mondo reale;

SENSO DI PRESENZA: esperienza soggettiva di presenza nel mondo virtuale;

INTERAZIONE CON L'AMBIENTE.

Secondo gli stessi autori ha dei vantaggi rispetto alla riabilitazione tradizionale:

1. Validità ecologica per cui le abilità acquisite nel MV attraverso l'interazione sensomotoria utente-ambiente virtuale, vengono trasferite nel mondo reale.

2. Compliance e soddisfazione degli utenti nell'interazione con l'ambiente arricchito virtuale maggiore rispetto alla tradizionale riabilitazione
3. Feedback diretto e immediato e possibilità di adattare la difficoltà dell'esercizio alla condizione reale e immediata dell'utente.
4. Il programma di realtà virtuale può essere eseguito anche senza la presenza di un terapista ma solo con un caregiver aumentando la sensazione di autonomia del soggetto
5. Possibilità di eseguire attività della vita quotidiana in un ambiente sicuro e controllato, evitando le variabili presenti in ambienti reali e aumentando il grado di coinvolgimento e di motivazione al programma terapeutico, facilitando i meccanismi di neuroplasticità per il recupero funzionale. (Mantovani E., et al., 2020)

Dopo l'avvento della RV, questa tecnologia è stata ampiamente utilizzata nel campo della riabilitazione neurologica. La ragione dell'utilizzo della RV è che incoraggia e motiva i soggetti a partecipare ai processi di riabilitazione, mentre si allena in un ambiente sicuro che consente prove di apprendimento ripetute (Weiss *et al.)*. La realtà virtuale permette di eseguire interventi altamente motivanti attraverso un maggior numero di ripetizioni motorie durante le singole sessioni, consentendo di migliorare la funzione motoria, la cinematica del movimento e la qualità di vita di popolazioni di pazienti con patologie come la paralisi cerebrale infantile (PCI) o esiti di ictus cerebrale. (Mraz, Amadio, Diener, Eisenberg, & Engsberg, 2016)

Secondo le recenti revisioni sistematiche del 2018 e 2019 sugli effetti di training in realtà virtuale in bambini con paralisi cerebrale infantile si osservano miglioramenti maggiori sulle funzionalità grosso motorie rispetto ai training tradizionali, e questi miglioramenti permangono nei follow-up (Ren & Wu, 2019; Siemonsma, Porras, Inzelberg, Zeilig, &

Plotnik, 2018). Se la RV viene associata al cammino su treadmill si possono osservare miglioramenti sia delle funzioni motorie che dell'equilibrio, creando un programma terapeutico sicuro e piacevole, che fornisce una forte motivazione in chi lo usa favorendone la concentrazione sull'attività. (Cho, Hwang, Hwang, & Chung, 2016).

Dall'analisi della letteratura emerge una scarsità di studi sull'efficacia della associazione tra realtà virtuale e cammino su treadmill nella popolazione Rett e nei disturbi neurologici e del neurosviluppo. Nei casi presenti (Cho, Hwang, Hwang, & Chung, 2016; Munari, et al., 2020; Peruzzi, Cereatti, Della Croce, & Mirelman, 2016) i sistemi di realtà virtuale non sono sempre realmente immersivi, ma si limitano a schermi di piccole dimensioni posti di fronte ai soggetti, nello studio di Peruzzi et al. la realtà virtuale viene somministrata sia su schermo LCD che attraverso un visore. Il ruolo esercitato dalla motivazione e dal coinvolgimento è importante nel potenziamento delle attività motorie delle ragazze con RTT.

Considerando gli studi che dimostrano che l'uso del tapis roulant è possibile nella popolazione Rett e che l'allenamento RV sembra essere efficace, in questo studio abbiamo deciso di valutare se un breve allenamento sul tapis roulant abbinato all'attività RV è fattibile nei soggetti con RTT. In particolare, l'obiettivo principale del presente studio è stato quello di indagare (1) l'interazione motivazionale e (2) le risposte motorie dei soggetti con RTT in un contesto di treadmill walking immersivo in realtà virtuale (RVTW).

L'ipotesi del presente studio è che l'immersività dell'ambiente di realtà virtuale, aumenterà gli aspetti motivazionali delle ragazze con RTT e di conseguenza anche le loro prestazioni nei compiti richiesti.

METODI

Partecipanti

I soggetti affetti da sindrome di Rett sono stati reclutati attraverso l'Associazione Italiana Sindrome di Rett (AIRETT). I criteri di inclusione erano la diagnosi di Sindrome di Rett, la capacità di camminare autonomamente o con un supporto (Rett Syndrome Gross Motor Scale, Item 8 da 1 a 3 punti). I criteri di esclusione erano l'incapacità di camminare, una profonda disabilità cognitiva con assenza di comprensione causa-effetto.

Il protocollo è stato approvato dal comitato etico dell'Istituto Scientifico Medea (protocollo N. 72/21 - CE approvato il 3-8-21). I genitori o gli assistenti dei partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato scritto. Lo studio è stato registrato su clinicaltrial.gov (NCT05691582).

Il GRAIL system

Il Sistema GRAIL è stato sviluppano per l'analisi e la riabilitazione del cammino, in un ambiente di realtà virtuale semi-immersivo. È composto da un treadmill, dotato di due nastri che possono girare a velocità diverse (da 0,1 a 3,6 Km/h) ed equipaggiato con due piattaforme di forza. Il sistema integra una base che permette movimenti antero-posteriori e oscillazioni laterali. Per garantire la sicurezza del paziente, ha due corrimani laterali e un imbrago per il supporto del peso. Il treadmill è circondato da uno schermo curvo di 180° su cui è possibile proiettare scenari diversi e feedback visivi.

Il GRAIL contiene anche un sistema di motion capture Vicon, con 10 fotocamere optoelettroniche, con frequenza di segnale di 100Hz e tre videocamere che permettono l'individuazione dei movimenti e l'analisi dei movimenti, questo sistema integrato permette integrazione di feedback multisensoriali (visivi, propriocettivi e uditivi) durante il training.

Disegno dello studio

I partecipanti sono stati sottoposti ad un assessment iniziale degli aspetti motori e cognitivi, usando le matrici di Raven modificate, la scala RARS (Rett Assessment Rating Scale) e la scala RSGMS (Rett Syndrome Gross Motor Scale). Queste scale sono state eseguite da un terapista esperto, prima dell'accesso alla stanza GRAIL.

Il progetto ha previsto 4 sessioni di attività sul GRAIL in una settimana. Durante le prime 3 sessioni sono stati proposti e provati exergames e attività con feedback aumentato. Durante la quarta sessione è stata condotta un'analisi del cammino, per i soggetti che l'hanno potuta tollerare, in base al livello motorio e comportamentale.

In ogni sessione, prima di iniziare l'attività sul GRAIL, è stata prevista una parte di adattamento per permettere di entrare in relazione con l'ambiente. Successivamente, in base alle necessità del singolo partecipante, sono state create delle pause e durante il cambio dello scenario.

Durante tutte le sessioni è stato registrato un video delle espressioni facciali dei soggetti, per poter raccogliere dati utili alla compilazione dell'indice di felicità. L'attività è stata portata avanti in ogni sessione fino a quando il terapista si fosse accorto di segni di discomfort da parte dei soggetti.

Prima dell'arruolamento del primo paziente, due terapisti esperti di GRAIL e due terapisti esperti di RTT hanno definito un protocollo composto di 4 exergame, amministrati ad ogni sessione ai partecipanti. L'ordine di esecuzione delle attività veniva randomizzato ad ogni sessione.

Gli exergame scelti avevano obiettivi diversi, come segue:

-APP 1 - INTERAZIONE CON LA REALTA' VIRTUALE: questa applicazione mira a verificare la capacità di gestire il feedback visivo e di utilizzarlo per interagire con

l'exergame. Questo gioco (concesso in licenza da Motek con il nome "MM Christmas 2014") è una simulazione di uno slalom tra pupazzi di neve. I soggetti indossano sci virtuali e devono spostare il loro centro di massa (rilevato da marcatori riflettenti passivi situati sul bacino) sulla piattaforma per interagire con l'ambiente. Il tapis roulant è stazionario. In particolare, devono muovere il bacino in avanti per aumentare la velocità o indietro per ridurla, mentre devono spostare il bacino a destra o a sinistra per far scivolare gli sci in modo corrispondente. Dalla console del terapista è possibile impostare diverse difficoltà del compito, modificando la distanza tra ogni pupazzo di neve o adattando la sensibilità al movimento del paziente per aumentare o ridurre la velocità (Figura 1 A).

-APP 2 - WALKING: questa applicazione (concessa in licenza da Motek con il nome "MM Christmas 2012") è stata scelta per promuovere l'impegno durante la camminata lineare. In questo exergame, i soggetti sono immersi in un bosco innevato, con un allegro sottofondo musicale. Durante il gioco è possibile impostare diverse velocità, in base alle capacità dei partecipanti (Figura 1B).

- APP 3 - EQUILIBRIO DINAMICO: questa applicazione mira a stimolare la capacità di modulare le caratteristiche dell'andatura dei partecipanti in relazione alla pendenza che incontrano. In questa applicazione (concessa in licenza da Motek con il nome di "ponte di corda") i soggetti camminano su un ponte di corda. In base alla capacità dimostrata dal paziente, il terapista può impostare diverse velocità di camminata e diversi gradi di pendenza. Inoltre, è possibile somministrare una perturbazione laterale, simulando il soffio del vento, per allenare la capacità del soggetto di reagire alle stimolazioni esterne (Figura 1C).

- APP 4- EQUILIBRIO STATICO: questa applicazione, sviluppata presso l'IRCCS Medea, mira a stimolare la reazione di equilibrio del soggetto a perturbazioni esterne. Il gioco

presenta un ambiente marino in cui il soggetto deve stare sopra una barca (proiettata sulla piattaforma GRAIL) che rotola sulle onde del mare. Durante questo esercizio, la piattaforma si muove in avanti e all'indietro, con un'ampiezza di movimento correlata all'altezza e alla velocità delle onde, come impostato dal terapista (Figura 1D).

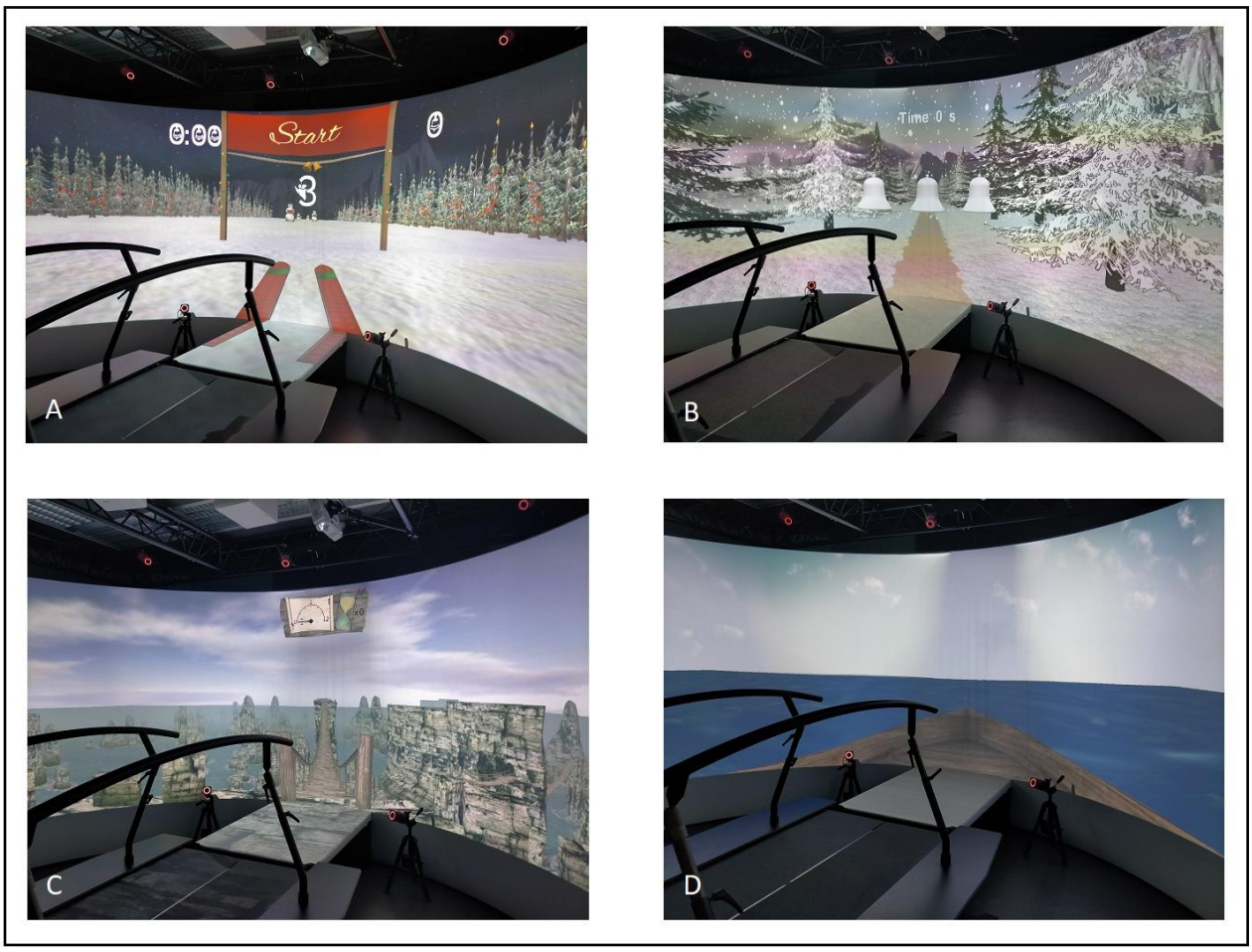

Figura 1

I parametri dell'esercizio sono stati personalizzati in base all'impegno e alle esigenze dei pazienti, modificando la velocità, l'inclinazione e la difficoltà dell'esercizio. La tolleranza dell'inclinazione e della velocità e i parametri comportamentali sono stati analizzati durante le sessioni.

Valutazione di baseline: alla baseline sono stati raccolti i seguenti dati.

Scala grosso-motoria (RSGMS) della sindrome di RETT.

Questa scala mira a valutare le abilità motorie lorde nei soggetti con RTT. È composta da 15 item, suddivisi in tre sottoscale (posizione seduta, posizione eretta e della deambulazione e challenging) e comprende abilità come stare seduti, stare in piedi, effettuare transizioni, camminare, salire e scendere le scale. Il punteggio viene assegnato in base all'assistenza necessaria per completare ogni azione, da 0 (che significa nessuna assistenza) a 4 (che significa massima assistenza o impossibilità di completare l'azione). L'RSGMS ha dimostrato una forte coerenza interna sia per il punteggio totale che per ciascuna sottoscala (coefficiente alfa di Cronbach per il punteggio totale =0,96, per la sottoscala seduta =0,83, per la sottoscala in piedi e camminare = 0,97, per la sottoscala sfida = 0,85) e un'elevata ripetibilità (coefficiente di correlazione = 0,99, 95% CI 0,93-0,98) (Downs *et al.,* 2016).

Matrici di Raven

Le matrici progressive di Raven modificate sono state usate per valutare le abilità generali cognitive delle partecipanti. È stata usata solo la serie A. Gli item sono stati posizionati separatamente di fronte ai soggetti, ogni item è stato presentato tre volte, randomizzando l posizione. La tavola successiva è stata presentata solo dopo due risposte corrette consecutive. Al contrario, se il soggetto dava tre risposte errate il test veniva interrotto. Il risultato del test è stato ottenuto sommando il numero delle risposte corrette per ogni item (Antonietti *et al.,* 2003)).

Rett Assessing Rating Scale

La Scala RARS è una scala di valutazione specifica per la Sindrome di Rett che ha l'obiettivo di valutare la severità clinica della sindrome. Include 31 item, che coprono vari aspetti del quadro clinico come aspetti comportamentali, emotivi, motori, di comunicazione e indaga in profondità la presenza e l'intensità delle principali caratteristiche della RTT come l'ansia, l'epilessia, problemi respiratori, bruxismo, alterazioni del tono muscolare e l'impressione generale.

Ad ogni item può essere assegnato un punteggio da 1 (nei limiti della norma) a 4 (problematica grave). La scala mostra una consistenza interna totale e nelle sottoscale alta (coefficiente alpha di Cronbach per punteggio totale = 0.91, per le sottoscale = 0.81-0.93) (Fabio *et al.,*2014, Antonietti et al., 2005).

Misure di Outcome

Indice di felicità

Questo parametro è derivato dalla tassonomia di Van der Maat, che contiene un'analisi del comportamento delle persone con gravi disabilità intellettive. Sono stati presi in considerazione solo sette comportamenti delle dodici categorie principali della tassonomia di Van der Maat. I parametri erano: direzione dello sguardo, suoni, movimenti della bocca, reazioni fisiologiche e gesti delle mani. I comportamenti sono stati registrati da una telecamera posta di fronte ai soggetti. I punteggi sono stati assegnati come 0 se il parametro non era presente nella registrazione, come 1 se era presente. Il punteggio complessivo è stato definito come la somma del punteggio di ciascun elemento (Fabio *et al.*, 2018; der Maat, 1992; Petry *et al.,* 2006). Questa valutazione è stata eseguita durante ogni sessione. L'indice di felicità è stato definito come la somma dei valori di ciascun elemento.

Tempo di resistenza

Durante tutte le sessioni è stato registrato il tempo di esecuzione di ciascun exergame. L'attività veniva interrotta quando il partecipante mostrava disagio o eccessiva inquietudine, secondo gli sperimentatori.

Velocità del passo

Nelle APP2 e APP3, durante le quali i soggetti dovevano camminare sul tapis roulant, abbiamo registrato la velocità massima che era possibile raggiungere durante l'esercizio con i soggetti.

Attenzione allo scenario

I secondi di attenzione sullo scenario sono stati riportati attraverso l'analisi delle registrazioni video. L'intervallo di attenzione è iniziato quando il paziente ha guardato l'oggetto di attenzione richiesto dall'APP per ogni scenario, ed è continuato fino a quando il paziente ha distolto lo sguardo dall'oggetto e ha fissato lo spazio. Il tipo di azione richiesta per ogni APP è descritto nella sezione del disegno dello studio (Fabio *et al.,* 2022)

Questionario di fattibilità

Al termine delle tre o quattro sessioni, ai genitori è stato chiesto di compilare una versione modificata del questionario di valutazione dell'idoneità (SEQ). In particolare, abbiamo modificato il SEQ sviluppato da Gil-Gómez et al. (2017) per consentire ai genitori di valutare l'idoneità del sistema GRAIL per le loro figlie. Il SEQ è stato infatti sviluppato da Gil-Gómez e collaboratori per valutare l'usabilità, l'accettazione e la sicurezza d'uso di ambienti/dispositivi RV. Comprende 13 domande valutate con una scala Likert a 5 punti e una domanda aperta. Il SEQ valuta il divertimento, la sensazione di essere nel sistema, il

senso di successo e di controllo, il realismo, la facilità di comprensione delle istruzioni e il disagio generale del sistema. Inoltre, il SEQ misura i sintomi specifici legati alla cybersickness, come nausea, fastidio agli occhi e disorientamento. Infine, una domanda valuta l'utilità percepita del sistema GRAIL per la riabilitazione del paziente. Il punteggio totale del SEQ varia da 13 a 65 (eccellente idoneità).

Gait Analysis

L'ultimo giorno di allenamento, quando possibile, è stata condotta una gait analysis. Il criterio per accedere a questa valutazione era che il soggetto doveva mostrare un minimo di 5 minuti di cammino autonomo. I soggetti potevano usare le mani per tenere o raggiungere il supporto, ma non erano consentite interazioni fisiche con altre persone durante questo periodo.

Per effettuare l'analisi, sono stati posizionati 26 marcatori sul paziente secondo il modello proposto da Vicon (HBM2 trunk and lower limb) per l'analisi dei movimenti degli arti inferiori e del tronco. Per la loro sicurezza, tutti i soggetti dovevano indossare l'imbracatura fornita dal GRAIL. Le registrazioni sono state eseguite dopo un periodo di adattamento al movimento del tapis roulant di almeno 3 minuti. Un tempo di adattamento di 10 minuti è considerato più affidabile, ma considerando la ridotta attenzione e la resistenza al cammino mostrata da questi pazienti, si è deciso di richiedere un periodo di adattamento più breve. Per ogni soggetto sono stati raccolti almeno 4 blocchi di acquisizione dell'andatura, ciascuno composto da un minimo di 20 passi. In questo studio, l'acquisizione finale dell'andatura è stata considerata per l'ulteriore analisi dei dati, poiché è stata valutata come la più affidabile.

Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati con SPSS versione 24.0 per Windows. Sono state tabulate ed esaminate le statistiche descrittive delle variabili dipendenti. Il livello di alfa è stato fissato a 0,05 per tutti i test statistici. Il test t di Student è stato applicato per verificare se i punteggi dei parametri (indice di felicità, tempo di resistenza, velocità di esecuzione e attenzione allo scenario) fossero significativamente diversi da quelli osservati nei tre scenari (neve, ponte e onde). Inoltre, questo test è stato applicato per verificare se i punteggi dei parametri fossero significativamente diversi da quelli osservati in T1, T2 e T3 per ogni scenario.

I dati relativi all'andatura sono stati estratti utilizzando il Gait Offline Analysis Tool (GOAT di Motek). GOAT sincronizza la cattura del movimento 3D, i dati delle piastre di forza e le registrazioni video che vengono visualizzate consentendo di identificare i passi affidabili. GOAT filtra i dati GRAIL con un filtro Butterworth passa-basso di 2° ordine, con una frequenza di taglio pari a 6 Hz, ed esegue il rilevamento degli eventi del passo e la selezione dei passi standardizzati. È stata quindi eseguita un'ispezione visiva per eliminare i passi non corretti. In particolare, un passo è stato eliminato se il piede si trova sia sul nastro sinistro che su quello destro del tapis roulant, impedendo una corretta rilevazione delle forze. Infine, GOAT normalizza i passi su 100 campioni, restituendo un unico valore per i parametri spazio-temporali e serie temporali per i parametri cinetici e cinematici.

RISULTATI

Nove soggetti di sesso femminile, con un'età media di 19,7 anni [range 6-44], sono stati reclutati secondo i criteri di inclusione. I dati sono riportati nella Tabella 1.

Partecipanti	Age	Level of Severity1	RARS total scores2	RSGMS total scores3	Raven total scores
1	11	Moderate	57	9	0
2	17	Mild	52.5	37	1
3	16	Moderate	54	32	3
4	16	Moderate	60	29	2
5	44	Mild	53.5	30	1
6	14	Moderate	68	32	1
7	18	Moderate	57.5	34	3
8	35	Moderate	61	32	2
9	6	Severe	84	35	1

Tabella 1.

Tutti i partecipanti hanno svolto le tre sessioni di allenamento (T1, T2 e T3), durante le quali le espressioni del volto sono state registrate tramite un video.

Dopo il primo allenamento, si è deciso di eliminare l'APP1 dall'elenco degli exergame. Questa applicazione era stata selezionata per valutare la capacità dei soggetti reclutati di comprendere la richiesta motoria e di interagire con il sistema muovendo la propria massa corporea a destra o a sinistra per eseguire un gioco di sci. Sfortunatamente, questo

compito era troppo difficile per i soggetti e, quando questo gioco non veniva eseguito correttamente, il biofeedback visivo risultava troppo confuso.

Parametri	Scenario	T1 M (SD)	T2 M (SD)	T3 M (SD)
Happiness Index1	APP2	3.44 (1.13)	3.11 (1.67)	3.00 (1.41)
	APP3	2.78 (1.09)	3.11 (0.78)	3.11 (0.60)
	APP4	1.78 (0.97)	2.00 (1.00)	2.44 (1.01)
Endurance time (s)2	APP2	171.67 (100.12)	215.89 (104.50)	208.89 (103.85)
	APP3	187.78 (124.97)	226.33 (146.96)	256.44 (81.21)
	APP4	203.33 (115.97)	238.89 (84.91)	254.44 (80.17)
Performance speed (m/s)3	APP2	0.34 (0.91)	0.40 (0.12)	0.47 (0.17)
	APP3	0.33 (0.10)	0.48 (0.33)	0.48 (0.21)
Attention focus (s)4	APP2	102.22 (76.99)	149.89 (86.79)	185.00 (127.62)
	APP3	92.89 (95.68)	155.56 (132.39)	182.33 (103.16)
	APP4	90.78 (63.36)	107.11 (71.05)	149.00 (66.13)

Tabella 2.

Tutti i genitori hanno completato il SEQ. L'analisi dell'andatura è stata possibile per quattro soggetti. I risultati sono discussi in riferimento all'indice di felicità, al tempo di resistenza, alla velocità di esecuzione e alla concentrazione dell'attenzione sullo scenario e, infine, sul SEQ. Inoltre, vengono discussi i risultati dell'analisi dell'andatura.

Indice di felicità

In riferimento ai punteggi dell'indice di felicità ottenuti in ogni scenario, sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel livello di questo indice tra l'APP2 (camminata) e l'APP4 (equilibrio statico), $t(8) = 2{,}64$, $p < .02$; ciò significa che i partecipanti hanno mostrato comportamenti più favorevoli alla felicità quando hanno eseguito il compito di camminata in ambiente nevoso. Inoltre, sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel livello di indice di felicità tra l'APP3 (equilibrio dinamico) e l'APP4 (equilibrio statico), $t(8) = 3{,}22$, $p < .01$; in questo caso, i partecipanti hanno mostrato più comportamenti indicativi di alta motivazione nello scenario del ponte proposto nell'APP3.

In riferimento ai punteggi dell'indice di felicità osservati durante T1, T2 e T3 per ogni scenario, sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra T1 e T3 solo nello scenario delle onde proposto nell'APP4, $t(8) = 2{,}82$, $p < .02$. Ciò significa che solo nell'APP4 è possibile osservare una tendenza positiva dei comportamenti che promuovono la felicità nei tre giorni.

Tempo di resistenza

In riferimento al tempo di resistenza ottenuto in ciascuno scenario, sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra l'APP2 e l'APP4, $t(8) = 2{,}36$, $p < .04$. Questo risultato indica che i partecipanti hanno eseguito il task nello scenario delle onde dell'APP4

per più tempo, prima di mostrare segni di disagio, rispetto allo scenario della neve dell'APP2.

In riferimento ai punteggi del tempo di resistenza osservati durante il giorno 1, il giorno 2 e il giorno 3 per ogni scenario, sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra T1 e T3 solo nello scenario del ponte dell'APP3, $t(8) = 2{,}50$, $p < .03$.

Velocità di esecuzione

In riferimento alla velocità di esecuzione per APP2 e APP3, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa. Ciò significa che i partecipanti hanno camminato s treadmill in questi due scenari ad una velocità simile. In riferimento ai punteggi della velocità di esecuzione osservati a T1, T2 e T3 per APP2 e APP3, sono state riscontrate differenze statisticamente significative solo tra T1 e T3 in APP3, $t(8) = 2{,}92$, $p < .01$. In APP2, sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra T1 e T3. Nell'APP2, sono state riscontrate differenze statisticamente significative sia tra T1 e T2, sia tra T1 e T3, rispettivamente $t(8) = 2{,}63$, $p < .03$; $t(8) = 2{,}48$, $p < .03$.

Concentrazione dell'attenzione

Per quanto riguarda la concentrazione dell'attenzione su ogni scenario, non sono state riscontrate differenze significative. Ciò significa che i partecipanti hanno guardato ogni scenario per un numero simile di secondi.

In riferimento ai punteggi di attenzione osservati a T1, T2 e T3 per ogni scenario, sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra T1 e T3 nell'APP3, $t(8) = 2{,}59$, $p < .03$. Nell'APP4, sono state riscontrate differenze statisticamente significative sia tra T1 e T3, sia tra T1 e T3. Nell'APP4, si sono riscontrate differenze statisticamente significative sia tra T1 e T3, sia tra T2 e T3, rispettivamente $t(8) = 2{,}73$, $p < .02$; $t(8) = 2{,}96$, $p < .01$.

SEQ

I genitori hanno riportato un punteggio SEQ medio di 54±7 [range 44-62] (punteggio di idoneità normalizzato di 0,83 ± 0,11), evidenziando una buona idoneità del sistema GRAIL secondo l'opinione dei genitori. In particolare, i genitori delle partecipanti hanno indicato che è stato apprezzato il sistema (Q1, media ± SD = 4,22 ± 0,97), che non hanno avuto nausea o vertigini (Q8, media ± SD = 1,22 ± 0,44) e che non sono stati confusi o disorientati (Q10, media ± SD = 1,44 ± 0,53). I genitori ritengono che il GRAIL possa essere utile per la riabilitazione delle figlie (Q11, media ± SD = 4 ± 0,87).

Gait Analysis

Considerando i quattro pazienti che sono stati in grado di eseguire l'analisi del cammino, sono stati registrati modelli di camminata diversi, come mostrato nei grafici cinematici in figura 1 e nei dati spazio-temporali e cinematici riportati nella tabella 3, ma con alcuni aspetti comuni: nel complesso, il gruppo analizzato sembra mostrare un aumento della rigidità e una marcata riduzione del ROM della caviglia, in particolare la mancanza di flessione plantare durante la fase di push-off.

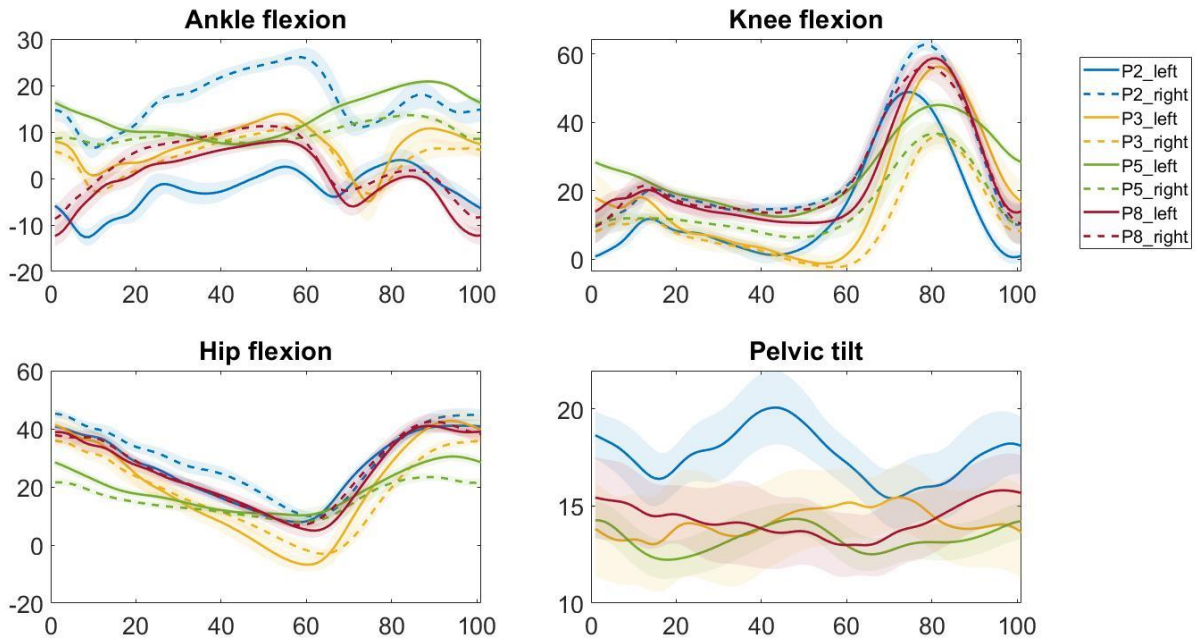

Figura 1: Analisi dell'andatura durante la camminata in piano sul GRAIL. Sono riportate le cinematiche di caviglia, ginocchio, anca e bacino sul piano sagittale. Le linee blu si riferiscono a P2, quelle gialle a P3, quelle verdi a P5 e quelle rosse a P8. Le linee continue si riferiscono al lato sinistro, mentre quelle tratteggiate al lato destro. Le linee mostrano i valori medi dei passi raccolti, mentre le ombre colorate rappresentano la deviazione standard delle curve.

P2 è stato il soggetto che ha raggiunto la velocità maggiore tra quelli analizzati. Infatti, riusciva a camminare a una velocità media di 0,66 m/s, con una lunghezza media del passo di 0,87 m. Sono stati misurati 33 passi.

Il suo schema del passo era caratterizzato da una marcata asimmetria tra gli arti inferiori destro e sinistro, come osservabile nella tabella 3. Ha utilizzato maggiormente il lato destro, a passo sostenuto. Utilizzava maggiormente il lato destro in funzione di appoggio e il sinistro per avanzare, come evidenziato dal confronto tra il 79% della fase di stance sul

lato destro e il 66% sul lato sinistro. Analogamente, dai grafici della cinematica in figura 1 è possibile notare che il lato destro era più flesso, sia a sia all'anca che al ginocchio, e la caviglia più dorsiflessa durante l'intero ciclo del passo. Al contrario, il lato sinistro è rimasto più esteso ed è stato caratterizzato dalla rigidità del ginocchio durante la fase di oscillazione e dalla plantiflessione della caviglia per tutto il ciclo dell'andatura. Ciò è ulteriormente confermato dalla differenza nell'escursione ROM tra l'arto inferiore destro e quello sinistro. Per quanto riguarda i dati cinetici, è stato possibile descrivere una riduzione bilaterale dell'attività di spinta.

P3 camminava con una velocità media di 0,5 m/s e con una lunghezza media della falcata di 0,77 m. Abbiamo misurato 33 passi. I dati cinematici mostrano una riduzione del ROM di tutti i distretti dei due arti inferiori (coerente con una rigidità globale), ma più evidente sul lato destro. Tra i soggetti analizzati, P3 era in grado di produrre la maggiore estensione sia dell'anca che del ginocchio, come osservabile nel grafico della figura 1. P5 era in grado di camminare solo con un'estensione molto ridotta.

P5 poteva camminare solo con una velocità molto bassa, pari a 0,25 m/s. Abbiamo misurato 57 passi. La lunghezza media della falcata era di soli 0,20 m. Il suo modello di andatura era caratterizzato da un passo parkinsoniano e da una grave rigidità, con riduzione del ROM attivo in tutti i distretti degli arti inferiori e, di conseguenza, il ricorso a passi molto piccoli e veloci. I dati cinetici riportano la stessa riduzione di qualsiasi attività di spinta sul terreno.

Tabella 3: Media e deviazione standard (M±ds) dei parametri spazio-temporali e cinematici di ogni partecipante durante la gait analysis su GRAIL. R: arto inferiore destro; L: arto inferiore sinistro; ROM: ampiezza di movimento.

Gait parameter	Side	P2	P3	P5	P8	median
Walking speed		0.66±0.03	0.50±0.02	0.25±0.02	0.50±0.04	0.50
Stance phase %	R	79.59±1.45	73.79±1.43	71.20±2.36	67.50±1.99	
	L	66.43±1.24	71.92±2.30	70.34±1.98	69.65±1.72	70.77
Stride time (s)	R	1.31±0.05	1.57±0.06	0.88±0.07	1.35±0.07	
	L	1.32±0.05	1.57±0.06	0.87±0.06	1.34±0.08	1.33
Step length (m)	R	0.42±0.05	0.39±0.02	0.12±0.02	0.36±0.04	
	L	0.44±0.03	0.39±0.04	0.10±0.02	0.31±0.03	0.37
Ankle ROM °	R	20.22±3.21	15.63±1.65	7.15±1.36	21.48±2.19	
	L	17.48±2.16	20.82±4.51	13.76±1.06	21.54±1.90	18,85
Knee ROM °	R	55.87±3.42	38.99±4.00	31.38±3.33	49.21±4.10	
	L	49.98±3.26	58.59±3.76	33.10±2.12	49.28±1.86	49.24
Hip ROM °	R	36.64±2.05	40.04±1.87	16.24±1.98	36.04±2.46	
	L	34.62±2.66	51.54±3.81	20.94±1.82	36.46±1.70	36.25

P8 camminava con una velocità media di 0,5 m/s e una lunghezza media del passo di 0,68 m. Abbiamo misurato 39 passi. A differenza degli altri soggetti, i dati cinematici degli arti inferiori di questo soggetto erano più simili alla cinematica dei soggetti sani. Le anche appaiono leggermente più flesse e mostrano una rotazione esterna durante la fase di stance. Dalla cinetica è evidente una riduzione durante la spinta distale.

DISCUSSIONE

In letteratura sono stati condotti diversi studi per descrivere la fattibilità e l'efficacia di un allenamento alla deambulazione mediante treadmill in popolazioni di soggetti affetti da RTT. Secondo lo studio condotto da Layne et al. (2021), i soggetti affetti da RTT sono in grado di modificare la loro andatura e di adattarla alle diverse velocità fornite da un tapis roulant; questi risultati sembrano suggerire la possibilità di allenare i soggetti RTT al fine di aumentare la loro velocità di deambulazione. Altri studi (Lotan *et al.,* 2004, Larsson *et al.*, 2018) condotti su pazienti con RTT hanno indagato l'impatto dell'allenamento con il tapis roulant sulla forma fisica e sulla regolazione del sistema nervoso autonomo e, secondo i risultati, l'allenamento con il tapis roulant sembra essere indicato per allenare il funzionamento cardio-polmonare.

Sono stati condotti diversi studi per verificare l'interazione dei soggetti RTT in un ambiente RV (Mraze *et al.,* 2016, Fabio et al., 2022, Fabio et al., 2018), ma sono stati indirizzati principalmente alle funzioni degli arti superiori e all'interazione cognitiva.

Questo è il primo studio in cui viene proposta ai soggetti RTT un'attività che combina il tapis roulant con l'ambiente RV, al fine di verificarne la fattibilità e la tolleranza.

la popolazione reclutata in questo studio ha un'ampia varietà di età, che va dai 6 ai 44 anni, con una media di 19,7 anni. Il livello di gravità variava da lieve a grave, secondo i punteggi RARS.

Per quanto riguarda la fattibilità, tutti i soggetti reclutati sono stati in grado di eseguire interamente le 3 sessioni GRAIL e con 4 di loro è stato possibile condurre un'analisi del cammino.

Per rilevare l'approvazione e la soddisfazione dei genitori dei soggetti reclutati, è stato somministrato il questionario SEQ. In base ai punteggi raccolti, i genitori sembrano

considerare questa integrazione di tapis roulant e RV una buona possibilità per futuri progetti riabilitativi.

Nel progetto originale sono stati individuati 4 exergame. L'APP1, l'exergame che consiste in una simulazione di attività sciistica, è stato selezionato per rilevare la capacità di comprendere un feedback visivo e di utilizzarlo durante il gioco. Successivamente è stato scartato perché troppo difficile da gestire per i soggetti, e a causa di questo uso improprio il feedback si è rivelato confuso e frustrante per loro.

Per indagare la loro reazione emotiva, i pazienti sono stati videoregistrati durante l'attività e le loro emozioni sono state valutate attraverso l'indice di felicità. Secondo questo indice, i soggetti hanno mostrato una maggiore soddisfazione nelle due APP (APP2 e APP3) durante le quali hanno camminato sul tapis roulant, rispetto all'APP4, durante la quale il compito è stato eseguito in condizioni statiche.

Questa osservazione sembra suggerire che ai soggetti RTT piaceva di più l'attività di camminata, e una delle possibili ragioni è, come suggerito da..., che il tapis roulant può innescare automatismi sottocorticali. D'altra parte, l'APP4 è l'unica attività in cui il punteggio dell'indice di felicità è aumentato significativamente tra la prima e l'ultima sessione di allenamento.

Come descritto in precedenza, ogni exergame è stato protratto fino a quando i soggetti hanno mostrato segni di disagio. Secondo i dati raccolti, l'attività è stata più duratura nell'APP4. Questo può essere dovuto al fatto che l'APP4, rispetto alle altre, è stata l'unica condotta in condizioni statiche e quindi potrebbe essere meno faticosa. Considerando la resistenza durante i 3 giorni, i pazienti hanno mostrato un aumento globale, statisticamente significativo per l'APP3.

Per quanto riguarda la velocità dell'andatura, non sono state riscontrate differenze significative tra le due applicazioni (l'APP4 è stata condotta in condizioni stazionarie). In ogni caso, nel corso dei 3 giorni la velocità raggiunta è aumentata gradualmente.

L'attenzione al compito, monitorata attraverso i tempi di impegno visivo sullo schermo, è cresciuta costantemente nei 3 giorni e, in particolare, questo aumento è stato statisticamente significativo per APP3 e APP4.

In 4 soggetti è stato possibile eseguire un'analisi dell'andatura. Considerato il numero esiguo, non è stata effettuata un'analisi statistica, ma è stata proposta un'analisi individuale e descrittiva.

La velocità mediana del cammino del soggetto analizzato è stata di 0,5, un valore superiore alla velocità media raggiunta durante le tre sessioni. Ciò è dovuto al fatto che solo i pazienti che hanno mostrato maggiore resistenza e sicurezza nella deambulazione hanno potuto accedere all'analisi del passo, mentre i dati relativi alla velocità media durante l'allenamento sono stati raccolti da tutti i soggetti reclutati. Considerando questa velocità mediana, rispetto allo studio di Layne et al. (2017), in cui il tempo di falcata mediano per velocità simili sembra essere minore (tra 1,21 e 1,17), il tempo di falcata mediano dei nostri soggetti è stato di 1,33.

I 4 soggetti hanno mostrato alcune caratteristiche comuni, come la rigidità globale e la relativa riduzione del ROM attivo degli arti inferiori, la mancanza di attività di push-off nella fase di pre-swing e l'aumento del tempo di stance.

In riferimento allo studio descritto da Layne et al. (2017), dove la rigidità mostrata dai soggetti reclutati era grave al punto da limitare il movimento dell'anca a un ROM massimo di 12° e quello del ginocchio a un massimo di 10°, i soggetti del nostro studio potevano camminare con un ROM mediano dell'anca di 36,25° e un ROM mediano del ginocchio di

49,25°. Ciò significa che i soggetti che hanno potuto partecipare a questa analisi del cammino hanno mostrato un modello di andatura meno compromesso.

La mancanza di plantiflessione durante la fase di pre-swing (i soggetti sani di solito presentano 15° di flessione plantare (Perry, 2010)) sembra suggerire un deficit nell'attività di spinta dei muscoli gastrocnemio e soleo, che può contribuire alla riduzione della lunghezza del passo e della velocità di camminata.

Infine, l'aumento del tempo di stance, direttamente correlato alla durata dell'appoggio del singolo arto, è una conseguenza della difficoltà di gestire correttamente l'equilibrio del centro di massa.

D'altra parte, oltre a questi comportamenti comuni, ogni soggetto analizzato ha mostrato caratteristiche peculiari. La velocità media di deambulazione, ad esempio, era molto diversa tra P2 (0,66 m/s) e P5 (0,25 m/s). P2 era marcatamente asimmetrico, mentre P8 mostrava una cinematica simile per l'arto inferiore destro e sinistro; P5 era il più simmetrico, ma presentava il ROM più limitato, e questo può giustificare questa simmetria. Durante la deambulazione, P3 è riuscito a raggiungere l'estensione dell'anca e del ginocchio, in particolare nella fase avanzata dello stance, mentre P8 è rimasto con il ginocchio flesso durante tutto il ciclo del passo. Questo breve estratto indica che, oltre ad alcune caratteristiche comuni, i soggetti con RTT presentano alterazioni specifiche del modello di andatura.

Per una corretta interpretazione di questi risultati, tuttavia, dobbiamo considerare le limitazioni presenti in questo studio.

Un primo aspetto che ha rappresentato una difficoltà è stata la corretta interpretazione del disagio da parte del paziente, perché considerato il motivo principale per interrompere l'attività. Purtroppo, questa manifestazione poteva essere valutata con soggettività e

poteva accadere che la manifestazione di un leggero disagio portasse alla sospensione dell'attività, inficiando così la possibilità di esplorare la reale resistenza a un esercizio. Durante questo primo protocollo, considerando che per motivi di sicurezza non era possibile la presenza di alcuna persona nelle immediate vicinanze del dispositivo, si è optato per un approccio più cauto. La stessa difficoltà ha limitato la possibilità di determinare la velocità massima effettiva durante l'allenamento.

In conclusione, questo approccio, che si avvale di un tapis roulant integrato con la realtà RV, sembra essere fattibile in una popolazione di soggetti RTT. Nessuno dei soggetti reclutati ha mostrato segni di disagio o vertigini. Il tempo di resistenza di tutte le attività eseguite è sembrato aumentare gradualmente.

Tra le attività proposte, i soggetti erano in grado di eseguire le tre attività che erano rivolte ad attività più automatiche, come camminare e cercare di stare in equilibrio sulla piattaforma. D'altra parte, l'unica attività che richiedeva un'interazione cognitiva più strutturata è risultata troppo difficile e frustrante.

BIBLIOGRAFIA

Amir, R., Van den Veyver, I., Wan, M., Tran, C., Francke, U., & Zoghbi, H. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. . Nat. Genet., 23, 185–188.

Anderson, A., Wong, K., Jacoby, P., Downs, J., & Leonard, H. (2014). Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?. Orphanet journal of rare diseases, 9, 87. https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-87

Antonietti, A., Fabio, R. A. e Martinazzoli, C. (2005) «Costruzione e standardizzazione dello strumento RARS (Rett Assessment Rating Scale)», Ciclo evolutivo e Disabilità.

Antonietti, A.; Castelli, I.; Fabio, R.A.; Marchetti, A.; others La Sindrome Di Rett. Prospettive e Strumenti per l'intervento.; Carocci, 2003

Cho, C., Hwang, W., Hwang, S., & Chung, Y. (2016). Treadmill Training with Virtual Reality Improves Gait, Balance, and Muscle Strength in Children with Cerebral Palsy. . The Tohoku journal of experimental medicine, 238(3), 213–218.

der Maat, S. Communicatie Tussen Personen Met Een Diep Mentale Handicap En Hun Opvoed (St) Ers; Garant, 1992;

Downs, J., Stahlhut, M., Wong, K., Syhler, B., Bisgaard, A. M., Jacoby, P., & Leonard, H. (2016). Validating the Rett Syndrome Gross Motor Scale. . PloS one, 11(1) .

Downs, J.; Parkinson, S.; Ranelli, S.; Leonard, H.; Diener, P.; Lotan, M. Perspectives on Hand Function in Girls and Women with Rett Syndrome. Dev. Neurorehabil. 2014, 17, 210–217, doi:10.3109/17518423.2012.758183.

Drobnyk, W.; Rocco, K.; Davidson, S.; Bruce, S.; Zhang, F.; Soumerai, S.B. Sensory Integration and Functional Reaching in Children With Rett Syndrome/Rett-Related Disorders. Clin. Med. Insights Pediatr. 2019, 13, 117955651987195, doi:10.1177/1179556519871952.

Fabio, R.A.; Colombo, B.; Russo, S.; Cogliati, F.; Masciadri, M.; Foglia, S.; Antonietti, A.; Tavian, D. Recent Insights into Genotype-Phenotype Relationships in Patients with

Rett Syndrome Using a Fine Grain Scale. Res. Dev. Disabil. 2014, 35, 2976–2986, doi:10.1016/j.ridd.2014.07.031.

Fabio, R.A.; Capri, T.; Nucita, A.; Iannizzotto, G.; Mohammadhasani, N.; others Eye-Gaze Digital Games Improve Motivational and Attentional Abilities in RETT Syndrome. Defektol. Teor. I Prakt. 2018, 19, 105–126.

Fabio, R.A.; Semino, M.; Giannatiempo, S.; Caprì, T.; Iannizzotto, G.; Nucita, A. Comparing Advanced with Basic Telerehabilitation Technologies for Patients with Rett Syndrome. A Pilot Study on Behavioral Parameters. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, doi:10.3390/ijerph19010507.

Fonzo, M., Sirico, F., & Corrado, B. (2020). Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. Brain sciences, 10(7), 410.

Frost, R.; Skidmore, J.; Santello, M.; Artemiadis, P. Sensorimotor Control of Gait: A Novel Approach for the Study of the Interplay of Visual and Proprioceptive Feedback. Front. Hum. Neurosci. 2015, 9, 1–8, doi:10.3389/fnhum.2015.00014.

Gil-Gómez, J. A., Manzano-Hernández, P., Albiol-Pérez, S., Aula-Valero, C., Gil-Gómez, H., & Lozano-Quilis, J. A. (2017). USEQ: A Short Questionnaire for Satisfaction Evaluation of Virtual Rehabilitation Systems. Sensors (Basel, Switzerland), 17(7), 1589. https://doi.org/10.3390/s17071589

Gagliardi, C.; Turconi, A.C.; Gagliardi C., Turconi A.C., Biffi E., Maghini C., Marelli A., Cesareo A., Diella E., Panzeri D., I.E.M. Immersive Virtual Reality to Improve Walking Abilities in Cerebral Palsy : A Pilot Study. 2018, *46*, 1376–1384, doi:10.1007/s10439-018-2039-1.

Gold, W. A. et al. (2018) «Rett Syndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities», ACS Chemical Neuroscience, 9(2), pagg. 167–176. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00346.

Hagberg, B., Aicardi, J., Dias, K., & Ramos, O. (1983). A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. Annals of neurology, 14(4), 471–479. https://doi.org/10.1002/ana.410140412

Hagberg, B. Clinical Manifestations and Stages of Rett Syndrome. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2002, 8, 61–65, doi:10.1002/mrdd.10020.

Isaias, I.U.; Dipaola, M.; Michi, M.; Marzegan, A.; Volkmann, J.; Roidi, M.L.R.; Frigo, C.A.; Cavallari, P. Gait Initiation in Children with Rett Syndrome. PLoS One 2014, 9, doi:10.1371/journal.pone.0092736

Larsson, G.; Julu, P.O.O.; Witt Engerström, I.; Sandlund, M.; Lindström, B. Walking on Treadmill with Rett Syndrome—Effects on the Autonomic Nervous System. Res. Dev. Disabil. 2018, 83, 99–107, doi:10.1016/j.ridd.2018.08.010.

Layne, C.S.; Young, D.R.; Lee, B.C.; Glaze, D.G.; Schwabe, A.; Suter, B. Kinematics Associated with Treadmill Walking in Rett Syndrome. Disabil. Rehabil. 2021, 43, 1585–1593, doi:10.1080/09638288.2019.1674389.

Lotan, M.; Isakov, E.; Merrick, J. Improving Functional Skills and Physical Fitness in Children with Rett Syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2004, *48*, 730–735, doi:10.1111/j.1365-2788.2003.00589.x.

Lotan M. (2006). Rett syndrome. Guidelines for individual intervention. TheScientificWorldJournal, 6, 1504–1516. https://doi.org/10.1100/tsw.2006.252

Mantovani E., Z. C., S, B., A, F., R, G., G, S., C, C., & S, T. (2020). Telemedicine and Virtual Reality for Cognitive Rehabilitation: A Roadmap for the COVID-19 Pandemic. Front. Neurol, 11:926.

Mraz, K., Amadio, G., Diener, P., Eisenberg, G., & Engsberg, J. (2016). Improving Upper Extremity Motor Skills in Girls with Rett Syndrome. Journal of Intellectual Disability - Diagnosis and Treatment, Volume 4, No. 3.

Neul, J.L.; Kaufmann, W.E.; Glaze, D.G.; Christodoulou, J.; Clarke, A.J.; Bahi-Buisson, N.; Lonard, H.; Bailey, M.S.E.; Schanen, C.N.; Zappella, M.; et al. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. Bone 2011, 23, 1–7, doi:10.1002/ana.22124.Rett.

Peri, E.; Panzeri, D.; Beretta, E.; Reni, G.; Strazzer, S.; Biffi, E. Motor Improvement in Adolescents Affected by Ataxia Secondary to Acquired Brain Injury: A Pilot Study. *Biomed Res. Int.* 2019, *2019*, doi:10.1155/2019/8967138.

Perry, J.; Burnfield, J.M. Gait Analysis : Normal And Pathological Function; 2010; ISBN 9781556427664.

Peruzzi, A.; Cereatti, A.; Della Croce, U.; Mirelman, A. Effects of a Virtual Reality and Treadmill Training on Gait of Subjects with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2016, *5*, 91–96, doi:10.1016/j.msard.2015.11.002.

Petry, K.; Maes, B. Identifying Expressions of Pleasure and Displeasure by Persons with Profound and Multiple Disabilities. J. Intellect. Dev. Disabil. 2006, 31, 28–38, doi:10.1080/13668250500488678.

Pini, G., Bigoni, S., Engerström, I., Calabrese, O., Felloni, B., Scusa, M., . . . Julu, P. (2012). Variant of Rett Syndrome and CDKL5 Gene: Clinical and Autonomic Description of 10 Cases. Neuropediatrics, 4.

Cano Porras, D.; Siemonsma, P.; Inzelberg, R.; Zeilig, G.; Plotnik, M. Advantages of Virtual Reality in the Rehabilitation of Balance and Gait: Systematic Review. Neurology 2018, 90, 1017–1025, doi:10.1212/WNL.0000000000005603.

Rett A. (1966) «On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood», Wien Med Wochenschr, 116(37), pagg. 723–726.

Singh, J. e Santosh, P. (2018) «Key issues in Rett syndrome: Emotional, behavioural and autonomic dysregulation (EBAD) - A target for clinical trials», Orphanet Journal of Rare Diseases. Orphanet Journal of Rare Diseases, 13(1). doi: 10.1186/s13023-018-0873-8.

Tieri, G., Morone, G., Paolucci, S., & Iosa, M. (2018). Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies. Expert Review of Medical Devices, 15(2):107-117.

Young, D., Suter, B., Levine, J., & Glaze, D. (2020). Characteristic behaviors associated with gait of individuals with Rett syndrome. Disability and Rehabilitation.

Weiss, P.L.; Kizony, R.; Feintuch, U.; Katz, N. Virtual Reality in Neurorehabilitation. 182–197.

Wu, J.; Loprinzi, P.D.; Ren, Z. The Rehabilitative Effects of Virtual Reality Games on Balance Performance among Children with Cerebral Palsy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, *16*, doi:10.3390/ijerph16214161.

RIGNRAZIAMENTI

Grazie ai miei compagni di viaggio, alla teoria dei cassetti, all'accento fiorentino, alle mozzarelle nella scatola di polistirolo, ai minuti illimitati per chiamare casa, al baschetto perenne alla Peaky Blinders, agli occhi belli e ai cereali, a Imola, all'ultimo banco.

Grazie a Marianna, che ha condiviso con me il peso della stranezza negli occhi delle persone che ci passavano accanto.

Grazie a Giacomo, che mi ricorda che la vita è una.

Grazie a Federico che semplicemente c'è.

Grazie mamma, grazie papà.