

UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Sede di Milano

Dottorato di ricerca in Scienze della Persona e della Formazione

Ciclo XXXV.

S.S.D. M-PSI/08

**STRUMENTI DI EMPOWERMENT:
LA TELERIABILITAZIONE, LA SCUOLA INTERATTIVA E LA FIABA PER
POTENZIARE I PROCESSI COGNITIVI NELLA SINDROME DI RETT**

Coordinatore:

Ch.ma Prof.ssa Antonella Marchetti

Tesi di Dottorato di:

Samantha Giannatiempo

N. Matricola: 4915011

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE.....	6
CAPITOLO PRIMO. LA Sindrome di Rett.....	8
1.1 Excursus storico.....	8
1.2 Quadro clinico, stadi, forme atipiche.....	10
1.3 Criteri diagnostici secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-V) e cambiamenti rispetto al DSM-IV.....	14
1.4 Ipotesi eziologiche.....	21
1.5 Conclusioni.....	25
CAPITOLO SECONDO. L'EMPOWERMENT COGNITIVO.....	27
2.1 Le basi psicologiche del potenziamento cognitivo.....	27
2.2 Le basi biologiche del potenziamento cognitivo.....	33
2.3 I principi di base del potenziamento cognitivo.....	37
2.3.1 Quando modificare.....	39
2.3.2 Chi può modificare.....	40
2.4 Metodi di base del potenziamento cognitivo.....	41
2.4.1 L'accettazione incondizionata.....	41
2.4.2 Le regole.....	42
2.4.3 Il rinforzo.....	42
2.4.4 Il contenimento.....	43
2.4.5 Shaping.....	43

2.4.6 Fading.....	44
2.4.7 Prompting.....	44
2.4.8 L'automatismo.....	45
2.4.9 L'astrazione.....	45
2.4.10 L'economia.....	45
2.5 Conclusioni.....	45
CAPITOLO TERZO. LA RIABILITAZIONE COGNITIVA NELLA SINDROME DI RETT.....	48
3.1 Il potenziamento cognitivo nella Sindrome di Rett.....	48
3.2 L'uso delle tecnologie Assistive nella Sindrome di Rett.....	52
3.6 Conclusioni.....	54
CAPITOLO QUARTO. LE RICERCHE SPERIMENTALI.....	56
4.1 Studio sperimentale 1.....	56
4.2 Metodo.....	56
4.2.1 Partecipanti.....	60
4.2.2 Il Disegno Sperimentale.....	62
4.2.3 Misure.....	64
4.2.3.1 Attenzione.....	64
4.2.3.2 Intensità delle stereotipie.....	65
4.2.3.3 Valutazione globale.....	65
4.2.4 La stazione locale.....	67

4.2.5 L'architettura tecnologica.....	68
4.2.6 Il Software di teleriabilitazione.....	68
4.3 Procedura.....	69
4.4 Analisi statistica.....	72
4.5 Risultati.....	73
4.6 Discussione.....	80
4.7 Conclusioni.....	82
4.8 Studio sperimentale 2.....	84
4.9 Metodologia.....	88
4.9.1 Partecipanti.....	88
4.9.2 L'Architettura tecnologica.....	88
4.9.3 La procedura.....	91
4.10 Analisi dei dati.....	92
4.11 Misurazioni.....	92
4.11.1 Misure comportamentali e cognitive.....	92
4.11.2 Comunicazione sociale.....	93
4.11.3 Compiti cognitivi.....	93
4.12 Analisi statistica.....	93
4.13 Risultati.....	94
4.13.1 Descrizione dei partecipanti.....	94

4.13.2 Misure comportamentali e cognitive.....	95
4.13.3 Compiti di comunicazione sociale.....	96
4.13.4 Compiti cognitivi.....	97
4.14 Analisi delle correlazioni.....	98
4.15 Discussione.....	98
4.16 Conclusioni.....	101
4.17 Studio sperimentale 3.....	103
4.18 Metodo.....	107
4.18.1 Partecipanti.....	107
4.18.2 Strumenti.....	109
4.19 Il Disegno sperimentale	111
4.20 Procedura.....	114
4.21 Risultati.....	116
4.22 Discussione.....	122
4.23 Conclusione.....	124
Riferimenti bibliografici.....	128

Introduzione

Le persone affette da disabilità multiple sono costrette ad affrontare continue sfide nel corso della loro vita, anche coloro che li accompagnano nella loro quotidianità si interfacciano con continui problemi dovuti all'accudimento mentale e fisico. Questa tesi ha l'obiettivo di andare oltre queste sfide di base condividendo i presupposti teorici di Feuerstein (1991) nella sua Teoria della Modificabilità Strutturale secondo la quale *«Tutti gli esseri umani possono imparare ad imparare. Tutti possono modificarsi e apprendere in qualsiasi momento della loro vita»*. Questo implica l'andare oltre quello che può essere l'accudimento di base per cercare di rendere realmente significativa la vita di persone affette da tali disabilità multipla. Ogni individuo, indipendentemente dalla gravità del deterioramento cognitivo, dovrebbe avere l'opportunità di imparare a comunicare ma anche ad avere accesso all'apprendimento inteso come acquisizione di elementi simbolici; navigare in una vita simbolica, è importante per tali individui per esercitare il diritto di difendere sé stessi nella loro vita quotidiana (Roberts, 2013). Il rischio, se non sono in grado di farlo, è che la vita abbia un significato limitato o del tutto assente o che la si viva in maniera passiva.

In questa tesi si parla quindi di come rendere significativa la vita delle persone con disabilità multipla e fra queste nello specifico di persone affette da Sindrome di Rett, esempio di disabilità multipla. Le persone affette da questa Sindrome presentano infatti deficit nell'area cognitiva, fino e grosso motoria, nel linguaggio e nelle autonomie e necessitano quindi non solo di un affiancamento costante e continuo da parte dei loro caregivers ma anche di interventi ad ampio spettro di tipo medico o assistenziali.

Cercare di capire come rendere migliore la loro vita attraverso il potenziamento delle abilità cognitive residue è stato il leitmotiv che ha guidato questo lavoro.

Attraverso l'allenamento e il potenziamento delle risorse cognitive si attua anche un mutamento della configurazione neurale del cervello nel tempo che abbraccia sia cambiamenti strutturali che funzionali, relativi al comportamento dei

singoli neuroni; la neuroplasticità viene infatti definita come “la capacità del cervello di riorganizzare la propria configurazione neurale in maniera tale da adattarsi agli stimoli provenienti dall’ambiente e di conseguenza anche a quelli prodotti dalle macchine e dalle tecnologie” (Gallina, 2022; Cheng, 2023).

In particolare l’obiettivo della presente tesi è quello di porre le tecnologie al servizio della stimolazione cognitiva anche in casi di disabilità multipla pensando a come le tecnologie testate - ad esempio i sistemi di teleriabilitazione, i sistemi di apprendimento multimediale tramite l’esperienza di scuola interattiva a distanza e le fiabe sottoforma di Serious Game - possano attivare un cambiamento significativo anche in soggetti per i quali si pensa che la stimolazione cognitiva possa essere un intervento non prioritario.

La tesi è suddivisa in quattro parti. Il primo capitolo si focalizza sull’analisi dettagliata della sindrome oggetto di studio: la sindrome di Rett. Il secondo capitolo presenta una panoramica sui principi di base del potenziamento cognitivo. Il terzo capitolo presenta la riabilitazione cognitiva nella sindrome di Rett e le tecnologie maggiormente utilizzate nel potenziamento cognitivo nella disabilità grave. Nel quarto capitolo, sono state descritti i tre studi sperimentali condotti attraverso l’uso di tecnologie assistive per il potenziamento cognitivo di persone con sindrome di Rett.

CAPITOLO PRIMO

LA Sindrome di Rett

La sindrome di Rett (RTT) è una patologia progressiva dello sviluppo neurologico, che colpisce prevalentemente le bambine, scoperta nel 1966 da Andreas Rett che le diede il suo nome (Rett, 1966). Sono passati quindi ormai 70 anni da quando questa sindrome ha iniziato ad essere studiata sia da un punto di vista clinico che da un punto di vista genetico (Fabio et al., 2014).

L'obiettivo del presente capitolo è descrivere la sindrome attraverso la sua evoluzione nella storia per poi concentrarsi sul quadro clinico ed i suoi stadi; trattare i cambiamenti nei criteri diagnostici dal passaggio al Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali DSM-IV al DSM-V ed affrontare le diverse ipotesi eziologiche.

1.1 Excursus storico

La prima tappa relativa al riconoscimento di questa sindrome prende avvio dal lavoro pionieristico di Andreas Rett, un neurologo austriaco che nel 1966 ha riscontrato su 22 giovani donne alcune caratteristiche simili che aveva osservato in due pazienti del suo studio mentre erano sedute l'una accanto all'altra in sala d'attesa (Leonard et al., 2022). Nello specifico il medico austriaco era stato allertato da alcuni identici movimenti stereotipati a carico delle mani riscontrando successivamente ulteriori elementi comuni come la demenza, comportamenti autistici, inespressività della mimica facciale, andatura atassica, atrofia corticale e iperammoniemia (Rett, 1966).

Gli articoli scritti dallo stesso Rett in quegli anni rimasero per lungo tempo ignorati fino al 1982, quando il neurologo Svedese Bengt Hagberg e la sua équipe descrissero la sintomatologia che avevano riscontrato in 35 casi e finalmente la comunità scientifica internazionale venne a conoscenza della sindrome che prese il nome dal suo scopritore Rett. Il contributo di Hagberg, Aicardi, Dias e Ramos (1983) segna così la seconda tappa, quella che fece uscire dall'oblio il lavoro di Rett riconoscendogli la "paternità" della scoperta e aprendo una fase di studi sull'identità

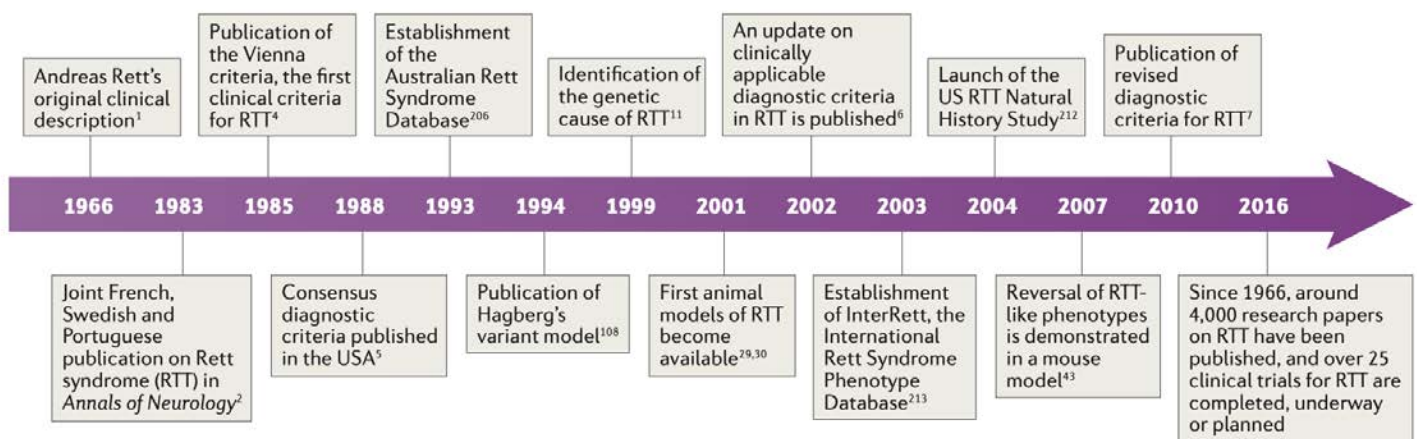
nosografica della sindrome (Leonard, Cobb & Downs, 2017). Gli anni Ottanta segnano in oltre una terza tappa di rilievo soprattutto nel delimitare un contenitore diagnostico adeguato. Nel 1984, infatti una Conferenza internazionale promossa a Vienna da Rett stesso stabilì i criteri diagnostici di inclusione ed esclusione (Hagberg et al., 1985), ulteriormente aggiornati nel 1988 (Haas, 1988) dal *Rett Syndrome Diagnostic Criteria Working Group* (RSDCWG). Negli ultimi tre decenni questi criteri hanno subito diverse modifiche (Neul, 2010); sempre in quegli anni l'appena formata Associazione Internazionale della Sindrome di Rett che riuniva 70 ragazze RTT e le loro famiglie sponsorizzò un Workshop a Baltimora frequentato da 85 professionisti. Questo Workshop fu l'inizio di una stretta collaborazione fra genitori e ricercatori che ha contribuito nel corso degli anni ad un rapido avanzare della ricerca e della conoscenza di questa patologia ed a comprenderne maggiormente l'eziologia differenziandola dall'autismo (Olsson & Rett, 1985; Percy et al., 1987; Olsson & Rett, 1990), fino a consentire una precisa collocazione della sindrome di Rett tra le categorie diagnostiche del DSM-IV (1994). È questa la quarta tappa che prevede l'inclusione della sindrome di Rett tra i Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (DGS) insieme con l'Autismo, la sindrome di Asperger, il Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia e il DGS Non Altrimenti Specificato, incluso l'autismo atipico. Anche la definizione stessa della patologia è andata via via precisandosi: il fatto che accanto alla forma classica sussistessero anche forme atipiche (Hagberg et al., 1993) suggerì l'utilizzo della terminologia di "*Rett Complex*" (Zappella, Gillberg, Ehlers, 1998; Gillberg, 1997) per comprendere sotto un'unica etichetta sia la forma classica di sindrome di Rett sia le varianti (Coleman et al., 2022; Kim et al., 2022).

Un ulteriore tassello alla comprensione della sindrome è stato posato nel 1999, quando grazie al lavoro del laboratorio di Zoghbi si arrivò a confermare che alla base della patologia c'era una causa genetica nell'80% dei casi RTT e più precisamente una mutazione del gene MECP2 (Panayotis et al, 2023).

Nel decennio successivo sono stati associati diversi geni e ulteriori fenotipi clinici alla RTT, sono stati perfezionati i criteri diagnostici, nuove terapie sono state

testate ed è stato compreso l'intero spettro clinico del disturbo per consentire le migliori opzioni di trattamento e la più apprezzabile qualità di vita per i pazienti (Zhang et al., 2022; Gold et al., 2018).

Fig. 1 Eventi chiave nella scoperta della sindrome di Rett (Leonard, Cobb & Downs, 2017).



1.2 Quadro clinico, stadi, forme atipiche

La sindrome di Rett è un disturbo neurologico che causa gravi menomazioni sia a livello fisico che cognitivo che si stima colpisca circa 1 su 10.000-15.000 bambine femmine nate vive (Ta et al., 2022; Skjeldal et al., 1997). Sebbene sia stato sottolineato da più parti che lo sviluppo delle bambine affette da questa sindrome sia normale durante i primi sei mesi vita, è ormai generalmente accettato che delle sottili anomalie siano presenti fin dalla nascita (Leonard et al., 1998). Il linguaggio si manifesta generalmente con l'uso di singole parole, ma raramente questo si tramuta in un livello più avanzato di competenza linguistica, mentre per quanto riguarda l'aspetto motorio, si assiste nei primi mesi di vita ad uno sviluppo delle abilità sia fini che grosso motorie adeguate e alcune bambine iniziano a camminare (Pokorny et al., 2022). È tra i 6 e i 18 mesi che si assiste ad un rallentamento o arresto dello sviluppo (Hagberg, 1993) per poi scaturire nel quadro clinico della malattia. Diverse sono le manifestazioni tipiche della sindrome e sono state definite e delineate da Hagberg nel suo lavoro di revisione "Clinical Manifestations and Stages of Rett Syndrome" del

2002. I movimenti stereotipati delle mani, con torsioni, sfregamenti e battiti delle mani durante la veglia costituiscono il segno distintivo principale di questa sindrome. Il più comune movimento è quello di fregamento continuo delle mani simile all'attività di lavaggio delle mani (hand-washing) che lo stesso Rett notò nelle prime due pazienti nella sala d'attesa del suo studio a Vienna; in aggiunta vi può essere il battito delle mani congiunte sulla linea mediana del corpo (hand-clapping), la torsione delle dita (hand-wringing) e portare le mani alla bocca (hand-mouthing) (Castelli et al., 2003).

Un'altra manifestazione ricorrente è la microencefalia acquisita (riscontrabile in circa l'80% delle bambine), la quale comporta un rallentamento della crescita encefalica visibile tra il sesto e il ventiquattresimo mese di vita, con conseguente ritardo mentale (Tarquinio et al., 2012). La comunicazione oculare intensa è una delle caratteristiche prominenti nella maggior parte delle ragazze con sindrome di Rett, le quali tendono a sviluppare un linguaggio "oculare" primitivo ma sofisticato come sostituto della loro perdita di parola o delle loro abilità di comunicazione motoria. Proprio per questa loro peculiarità vengono definite le "bambine dagli occhi belli", ed è uno dei segni fenotipici distintivi tra la RTT e lo spettro autistico al quale è stata spesso associata. Tra il 60% e l'80% delle ragazze sviluppa convulsioni, di solito verso la fine del periodo di regressione o post-regressione, che in alcuni casi può essere difficile da controllare (Nissenkorn et al., 2015). Sono presenti anche disturbi della respirazione, di solito con episodi di iperventilazione intensiva, spesso interrotti da episodi di apnea della durata di 30-40 secondi, che si manifestano di solito durante la veglia. Le ragazze sono comunemente afflitte da problemi gastrointestinali tra cui il reflusso gastro-esofageo, deglutizione di aria con conseguente distensione dell'addome e gonfiore, con un'incidenza del 5-10%; importanti sono anche le difficoltà di alimentazione che possono portare a carenze nutrizionali e che possono richiedere un attento monitoraggio per mantenere il peso corporeo e la salute generale (Neul et al., 2023). Sono altresì presenti manifestazioni come bruxismo, disturbi del sonno sia di entità lievi che gravi, scoliosi che nel 10% dei casi può richiedere un intervento chirurgico (Menachem et al., 2023), decelerazione della crescita dei piedi

con rigidità degli stessi che non permettono una postura ed una deambulazione corretta e disturbi gastrointestinali (Hagberg, 2002). Sono state riscontrate in queste bambine percentuali consistenti di disturbi comportamentali come autolesionismo, disturbi d'ansia e di modificazione dell'umore (Sansom et al., 1993) ma è stata altresì riscontrata una diminuzione con l'età.

C'è una variabilità considerevole nella gravità di queste manifestazioni cliniche tra le ragazze e le donne affette da RTT (Bebbington et al., 2008) e questa varietà comporta presentazioni atipiche della sindrome che non sempre si conformano ai criteri tipici delineati da Neul nel 2010. Questa variabilità è strettamente legata al tipo di mutazione sul gene MECP2, la quale è un forte predittore della severità del disturbo, e come sottolineato da Cuddapah e dai suoi colleghi, occorre prestare una particolare attenzione a ciascuna comorbidità in modo che sia i medici che le famiglie possano prepararsi al meglio alle necessità specifiche dei diversi pazienti (Cuddapah, et al., 2014).

L'organizzazione stadiale della sindrome fu proposta inizialmente nel 1985 da Hanefeld e colleghi i quali separarono la progressione in quattro stadi distinti (Hanefeld, F., 1985), venne poi concettualizzata anche da Hagberg e Witt Engerström nel 1986 in base alle evidenze cliniche fino ad allora emerse, e successivamente revisionata nel 1990 e nel 1995 dagli stessi autori ed è a tutt'ora ritenuta il modello e il profilo clinico evolutivo distintivo della sindrome nella sua forma classica.

Gli stadi individuati sono i seguenti:

1. Stadio della stagnazione precoce: inizialmente gli autori avevano delineato l'età di insorgenza tra i 6 e i 18 mesi di età, poi abbassata a 5 mesi nelle successive revisioni; questa fase si caratterizza per una decelerazione nei progressi dello sviluppo, ma non mostra ancora segni di anormalità significativi. La durata di questa fase è di settimane/mesi.

2. Stadio della regressione: l'età di insorgenza di questa fase si stima tra i 18 mesi e i 4 anni di età e si caratterizza per una perdita delle abilità fino ad allora acquisite, quali comunicazione, abilità fino-motorie, attività di gioco attivo, e occasionalmente possono mostrarsi, come descritto da Hagberg, "in un altro mondo". In questo stadio il contatto oculare è preservato e il problemi respiratori sono ancora di entità modesta. Può avere una durata diversa a seconda dei casi, da settimane fino ad un anno.
3. Stadio pseudo-stazionario: si presenta tra i 2 e i 10 anni dopo aver passato il secondo stadio. Questo periodo viene definito da Hagberg "del risveglio" in quanto alcune abilità di comunicazione possono ripresentarsi e le abilità di deambulazione sono apparentemente preservate. La principale caratteristica di questa fase è la predominanza di aprassia delle mani, quindi l'incapacità di compiere un gesto intenzionalmente. Questo stadio può durare da anni fino a decenni.
4. Stadio del deterioramento motorio: si presenta in genere dopo la fine del terzo stadio, e si caratterizzava nella sua concettualizzazione iniziale per un aumento della debolezza e scoliosi che comportano una dipendenza completa dalla sedia a rotelle, deformità spastiche e distoniche le quali compromettono il quadro motorio. Nelle revisioni successive sono stati introdotti due diversi sottogruppi di questo stadio. Uno stadio 4 A, riguardante quelle bambine che prima di questa fase potevano deambulare autonomamente, e uno stadio 4 B, inerente alle bambine che non sono mai riuscite a deambulare in modo autonomo (Hagberg, 2002).

Come precedentemente specificato, questi stadi caratterizzano la forma classica della sindrome, mentre delle differenze sono state notate nelle forme atipiche o varianti. Queste sembrano più lievi dal punti di vista clinico e contrastano con la forma classica in termini di età di insorgenza, gravità dei sintomi o entrambe.

La maggior parte dei casi atipici in quella che Zappella ha definito "*Rett Complex*" (Zappella et al., 1998) si presentano con sintomi più lievi e non possono essere diagnosticati con certezza prima dell'età scolare. Una delle varianti è quella a

linguaggio conservato individuata da Zappella e colleghi, (Renieri et al., 2009) in cui le bambine affette da questa forma recuperano l'abilità di parlare attraverso brevi frasi o a volte anche con l'utilizzo di frasi più strutturate e migliorano anche allo stesso tempo l'uso delle mani (Zappella, et al., 1998); la variante a forme fruste, la più conosciuta (riscontrata in circa l'80% dei casi atipici) è caratterizzata da un esordio dei sintomi più tardivo (intorno ai 4 anni); la variante congenita in cui vi è invece un esordio precoce dei sintomi. Altre varianti descritte in letteratura sono la variante maschile e la variante con convulsioni precoci (Sandberg et al., 2000; Antonietti et al., 2003; Gold et al., 2018).

1.3 Criteri diagnostici secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-V) e cambiamenti rispetto al DSM-IV

Durante la conferenza internazionale istituita da Rett nel 1984 a Vienna furono stabiliti un insieme di criteri clinici per la diagnosi, revisionati nel 1988 dal Rett Syndrome Criteria Working Group che suddivise questi criteri in tre categorie: criteri necessari, criteri di supporto e criteri di esclusione (Antonietti, et al., 2003). Successivamente con l'emergenza delle varianti atipiche e la scoperta dei marcatori biologici fu necessaria una revisione ed una semplificazione, primariamente effettuata nel 2002 con il riconoscimento delle forme classiche e delle varianti come entità separate e che arrivò a conclusione nel 2010 grazie al lavoro di Neul (Gold et al., 2018).

Secondo Neul e colleghi si può iniziare a prendere in considerazione una diagnosi per sindrome di Rett quando si osserva una decelerazione post-natale della crescita della testa (Neul et al., 2010).

Sono necessari per la forma tipica o classica della sindrome di Rett:

- A) un periodo di regressione seguito da un recupero o una stabilizzazione;
- B) che tutti i criteri di inclusione e di esclusione siano osservati;
- C) non tutti i criteri di supporto sono richiesti, sebbene spesso siano presenti nella forma tipica.

Sono invece necessari per le forme atipiche o varianti:

- a) un periodo di regressione seguito da un recupero o una stabilizzazione;
- b) la presenza di almeno 2 su 4 criteri di inclusione;
- c) la presenza di almeno 5 su 11 criteri di supporto.

I criteri di inclusione individuati sono 4:

- 1) perdita parziale o completa delle abilità manuali acquisite;
- 2) perdita parziale o totale delle abilità di comunicazione orale;
- 3) anomalie dell'andatura;
- 4) Movimenti stereotipati delle mani quali strizzare (hand-wringing), battere (hand-clapping), lavare/sfregare (hand washing), portare alla bocca (hand-mouthing).

Gli autori hanno limitato i criteri necessari alla presenza di un periodo di regressione ai quattro sopra elencati i quali sono assolutamente necessari per la diagnosi della forma tipica. È stato eliminato come criterio necessario la decelerazione post-natale nella crescita della testa in quanto non è stata riscontrata in tutti gli individui con la forma tipica della sindrome.

Due sono i criteri di esclusione individuati per la forma classica o tipica:

- 1) Lesione cerebrale (peri o post-natale), malattia neuro-metabolica, o grave infezione che causa i problemi neurologici;
- 2) sviluppo psicomotorio caratterizzato da anormalità importante nei primi 6 mesi di vita.

Per quanto riguarda I criteri di supporto per le forme atipiche o varianti, sono stati individuati i seguenti:

- 1) disturbo della respirazione durante la veglia;
- 2) bruxismo;
- 3) modello di sonno alterato;
- 4) tono muscolare anormale;

- 5) disturbi vasomotori periferici;
- 6) scoliosi / Cifosi;
- 7) ritardo della crescita;
- 8) mani e piedi freddi e piccoli;
- 9) risate / urla inappropriate;
- 10) risposta al dolore diminuita;
- 11) comunicazione intensa degli occhi “Eye pointing”.

Nello specifico si riporta l'attenzione sulle seguenti problematiche più comuni nella diagnosi di sindrome di Rett:

- Stereotipie e disturbi del sonno. Le stereotipie possono presentarsi con ampia variabilità ed essere anche molto complesse (Hirano et al. 2022). E' evidente una tendenza a diminuire ed a semplificarsi con l'età ed infine a ridursi con il giusto trattamento riabilitativo. Possono inoltre essere presenti bruxismo ed episodi di iperpnea/apnea. Anche il tremore può manifestarsi, con caratteristiche sia di tipo posturale che correlato al movimento. Le competenze motorie generalmente si assestano sulle acquisizioni presenti al momento dell'arresto dello sviluppo. Nella fase di malattia apparentemente stazionaria, si avvia un processo lento di compromissione neuromotoria con la comparsa di spasticità agli arti inferiori, aumento dei riflessi osteotendinei e riduzione della forza muscolare. In età più avanzata si può manifestare un quadro caratterizzato da ipomimia, bradicinesia e rigidità, che può arrivare a compromettere in particolare il cammino, che diventa più rigido e con scarso bilanciamento delle braccia (Spruyt et al., 2022).
- Alterazioni del comportamento. Si può manifestare iniziale perdita dell'interesse e della partecipazione ambientale, perdita del linguaggio ma generalmente conservazione del contatto visivo. Dopo una prima fase così strutturata, generalmente si verifica un recupero dell'interesse per il mondo esterno, un parziale intento comunicativo esplicitato mediante l'utilizzo dello sguardo. Sono

inoltre possibili disturbi del comportamento con agitazione psicomotoria o depressione del tono dell'umore.

- Disturbi del sonno. Sono stati descritti diversi tipi di disturbi del sonno come riso durante la notte, urla, bruxismo, sonnambulismo, sonniloquio, episodi tipo "pavor". Da segnalare infine come frequente una irregolarità del ritmo sonno-veglia, caratterizzato da frequenti risvegli durante la notte, comuni soprattutto durante l'infanzia ma che possono manifestarsi anche in età adulta. Viene riportato inoltre un eccesso di sonnolenza durante il giorno.
- Epilessia. I soggetti con Sindrome di Rett presentano epilessia nella maggior parte dei casi. Nella forma classica le crisi hanno un esordio relativamente tardivo: l'età media di esordio dell'epilessia è tra i 4-5 anni. Data la complessità clinica è importante un corretto inquadramento semeiologico degli episodi critici ed una differenziazione da manifestazioni parossistiche non epilettiche di tipo comportamentale o legate a problemi internistici, eventi peraltro molto frequenti.
- Disturbi dell'apparato gastro-enterico: Le problematiche neuromuscolari che condizionano un incremento della spasticità concorrono nel causare ed implementare il rallentamento dello svuotamento gastrico e colico con manifestazioni cliniche quali scialorrea, reflusso gastroesofageo, stipsi e problemi nutrizionali che spesso sono una conseguenza dei precedenti. Alle problematiche funzionali dell'apparato gastroenterico (in particolare stipsi e ritardato svuotamento dell'ampolla rettale) sono strettamente correlati problemi di tipo infettivo delle basse vie urinarie (quali cistiti recidivanti) che necessitano trattamenti specifici mirati. Un altro aspetto molto importante è legata ad episodi di inalazione di materiale alimentare/salivare o di provenienza gastrica a livello delle prime vie respiratorie condizionanti importanti problemi clinici quali polmoniti ab-ingestis.

- Disturbi respiratori. Sono spesso presenti anomalie del ritmo respiratorio caratterizzate da apnee, sia diurne che notturne, e/o da iperventilazione specie in situazioni di intensa emotività, in correlazione ad altra sintomatologia gastro-intestinale e manifestazioni epilettiche. Tali problematiche respiratorie, unitamente alla postura obbligata di queste pazienti, che spesso non deambulano autonomamente, inducono facilmente infezioni respiratorie ricorrenti nelle pazienti più grandi. L'utilizzo di adeguati presidi permette di migliorare tale sintomatologia (Zhang et al., 2022).
- Problematiche apparato dentario. Il bruxismo ed il reflusso gastro-esofageo possono alterare lo smalto dei denti. Inoltre spesso la scarsa collaborazione delle pazienti non permette un'adeguata igiene orale inducendo la formazione di lesioni cariose multiple. E' raccomandabile, pertanto, istruire i genitori ad una adeguata igiene orale dei figli. Sono talvolta necessari periodici interventi di igiene dentaria.
- Problematiche ortopediche. La scoliosi nella sindrome di Rett compare in più della metà delle ragazze ed è di tipo neuromuscolare. L'insorgenza è giovanile (3-10 anni), ed è indispensabile un attento controllo clinico fin dai primi anni di vita. La storia naturale della curva è evolutiva, sono soprattutto i fattori biochimici e posturali unitamente a quelli neuromuscolari (ipotonìa assiale), a determinare un continuo peggioramento negli anni, con un picco al menarca, quando vi è il periodo di accrescimento più rapido della colonna vertebrale. Le contratture muscolo tendinee sono tra i problemi più frequenti, in particolar modo a carico degli arti inferiori. Una volta instauratesi fanno sì che le capacità motorie vengano a ridursi progressivamente nel tempo fino alla perdita completa dell'autonomia. L'aumento del tono muscolare può portare alla progressiva flessione delle ginocchia. L'ipertono dà luogo al piede equino che a sua volta, per i pazienti deambulanti, comporta la graduale flessione delle ginocchia e delle anche per poter mantenere la stazione eretta. Per entrambe le problematiche ortopediche

sopracitate l'utilizzo di appositi presidi può portare ad un miglioramento della sintomatologia.

- Problematiche cardiovascolari. Nelle pazienti con sindrome di Rett l'incidenza di morte improvvisa è maggiore rispetto alla popolazione generale. Tra le cause di morte improvvisa l'instabilità elettrica del cuore svolge un ruolo primario. Molti recenti studi hanno dimostrato la presenza, nelle pazienti con sindrome di Rett, di fattori di rischio per la comparsa di aritmie potenzialmente minacciose per la vita (fibrillazione ventricolare e/o tachicardia ventricolare sostenuta) in particolare la presenza di alterazioni elettrocardiografiche quali un patologico aumento della durata dell'intervallo QT corretto (QTc, valori normali < 450 msec), (Singh et al., 2022).
- Problematiche del metabolismo osseo. Nella RTT è presente una riduzione della massa ossea nell'infanzia e nell'età adulta e un incremento del rischio di fratture periferiche e vertebrali. E' stato riportato che il 25-40% delle pazienti ha esperienza di una frattura nel corso della vita. Secondo le linee guida pubblicate nel 2016 (Jefferson et al., 2016) nei soggetti con RTT è presente una ridotta massa ossea ed un incremento di fratture. Le fratture da fragilità possono insorgere anche in pazienti con una BMD con valori di Z-score oltre -2SD. Pertanto diventa di fondamentale importanza un'adeguata valutazione del metabolismo osseo, il mantenimento di ottimali valori di vitamina D, un adeguato introito di calcio e il trattamento con bisfosfonati, oltre che un'adeguata esposizione ai raggi solari ed una regolare attività fisica. Studi istomorfometrici dell'osso hanno riportato che nelle pazienti con RTT possono essere presenti deficit nella BMD conseguenza della diminuzione della formazione ossea piuttosto che dell'aumento del riassorbimento osseo perché il numero di osteoblasti e la loro attività metabolica sono diminuiti, sebbene il numero di osteoclasti possa essere normale o diminuito

poiché i bisfosfonati aumentano la densità ossea inibendo gli osteoclasti riducendo il riassorbimento dell'osso esistente possono avere un effetto meno positivo sulla massa ossea in RTT rispetto alla popolazione generale (Suzuki, 2023). Tuttavia con la crescita, si verifica un accrescimento osseo continuo, che insieme al ridotto riassorbimento osseo, aumenta lo spessore osseo corticale e il numero di osso trabecolare. Durante i primi 12 mesi di terapia con bisfosfonati nei casi pediatrici con osteoporosi la BMC e la BMD della colonna vertebrale tendono ad aumentare significativamente. A causa della scarsità di dati nella RTT, è raccomandata una nuova valutazione dopo un anno di trattamento.

- Elementi strumentali. Esami utili o necessari nel percorso diagnostico terapeutico possono essere: elettroencefalogramma (EEG), EEG dinamico, elettrocardiogramma (ECG) ed ECG-Holter; risonanza magnetica cerebrale per valutazione presenza di alterazioni compatibili con patologie che rientrano nei criteri di esclusione; Potenziali evocati acustici e visivi; neuroscopio basato sulla valutazione contemporanea e videoregistrata di EEG, ECG, P02, PC02 transcutanea; respirazione con analisi computerizzata simultanea dei parametri cardiorespiratori e del tono vagale, per meglio definire alcuni aspetti cardiorespiratori; valutazione emogasometrica; valutazione dietetica in caso di basso BMI; densitometria ossea (DXA), Rx rachide dorsale e lombosacrale

Questa nuova concettualizzazione dei criteri, la storia di regressione e tutti i criteri di inclusione e di esclusioni devono essere presenti per permettere una diagnosi di sindrome di Rett tipica, senza eccezioni (Neul, et al., 2010).

Storicamente le bambine affette da sindrome di Rett hanno spesso ricevuto una diagnosi errata di Disturbo dello Spettro Autistico per la somiglianza dei sintomi e per la mancanza fino al 1999 dei marcatori biologici tipici della sindrome (Young et al., 2008) e fin dal suo inserimento nel 1994 nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali quarta edizione (DSM IV) è stata collocata tra i Disturbi

Generalizzati dello Sviluppo (DGS) insieme appunto all'Autismo, la sindrome di Asperger, il Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia e il DGS Non Altrimenti Specificato, incluso l'autismo atipico (Antonietti et al., 2003). Questo tipo di classificazione suscitò numerosi dibattiti anche perché nel 1994 quando fu pubblicata la quarta edizione del manuale, non era ancora conosciuta l'eziologia genetica alla base della RTT, ed era quindi difficile fare una distinzione chiara tra la sintomatologia tipica della Sindrome e le manifestazioni che rientrano nello Spettro Autistico.

La pubblicazione nel maggio del 2013 della Quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, è stata accompagnata dall'aspettativa di una rivoluzione della diagnosi in psichiatria, non più basata sulla mera osservazione clinica di sintomi e segni, ma sulla presenza di marcatori biologici di laboratorio (Hyman, 2007; Miller, 2010). Questo è senz'altro evidente nelle modifiche apportate nel paragrafo riguardante appunto i Disturbi Generalizzati dello Sviluppo i quali sono stati riuniti sotto un'unica categoria denominata "Disturbi dello Spettro Autistico" (ASD- Autism Spectrum Disorders) sia il disturbo autistico, il disturbo di Asperger, Disturbo di Heller, Disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, ad eccezione della sindrome di Rett, la quale non è elencata nel DSM V poiché come è noto è un disturbo dovuto ad una malattia genetica (Amir et al., 1999) ed è quindi una condizione geneticamente distinta dalla maggior parte dei disturbi dello spettro autistico. È comunque possibile per bambini affetti dalla sindrome di Rett che presentano sintomi autistici ricevere una diagnosi per Disturbo dello spettro autistico con il vincolo di specificare la condizione medica e genetica esistente.

1.4 Ipotesi eziologiche

Nel corso della ricerca genetica sulla sindrome di Rett sono stati proposti diversi modelli esplicativi (Willard & Hendrich, 1999). Inizialmente la spiegazione più semplice fu che la sindrome fosse una condizione dominante legata al cromosoma X, letale nei maschi ma non nelle femmine, che sopravvivono ma manifestano la patologia. Questa ipotesi fa riferimento ai meccanismi di trasmissione genetica legati

ai cromosomi X e Y che determinano il sesso: XX nelle femmine e XY nei maschi. Nel caso delle femmine (XX), è necessario che una sola copia dei due cromosomi X sia funzionale per le relative informazioni genetiche: uno dei due cromosomi X viene “disattivato” in un processo detto di “disattivazione X”, per cui in ogni cellula, in modo casuale, un cromosoma X viene “spento” e l’altro cromosoma X viene lasciato funzionale. Dunque le femmine sopravviverebbero, ma sviluppando la patologia. Invece i maschi (XY) non possiedono una copia di riserva del cromosoma X che possa compensare quello difettoso, dunque le mutazioni sull’unico cromosoma X in loro possesso sarebbero tali da non permettere neppure la sopravvivenza dell’individuo (Antonietti et al., 2003).

Tuttavia questa possibile spiegazione necessitava di ulteriori conferme dalla ricerca genetica, soprattutto in confronto con le conoscenze già presenti relativamente ad altri disordini legati al cromosoma X di quel tipo; allo stesso tempo, infatti, l’identificazione (Schanen & Francke, 1998) di un maschio affetto da severa encefalopatia neonatale in una famiglia con forme ricorrenti di sindrome di Rett rafforzò l’ipotesi che essa fosse causata da un gene legato al cromosoma X: pertanto fu avanzato il modello di un disordine dominante legato al cromosoma X, che però non era detto fosse necessariamente letale nei maschi, i quali potevano, in rari casi come quello sopra citato, anche sopravvivere.

Le ricerche si focalizzarono pertanto sul cromosoma X e sul confronto tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia: bambine con sindrome di Rett e sorelle o sorellastre. Fu così individuata la zona Xq28: il riscontro di numerose mutazioni sul gene MECP2 portò alla sua individuazione come causa prima della malattia (Mok et al., 2022); che la mutazione di questo gene giochi un ruolo importante nello sviluppo e nel funzionamento neuronale è ancora poco chiaro, ma è tuttavia noto che le mutazioni in MECP2 ne compromettono lo sviluppo, questa mutazione è infatti responsabile infatti della produzione della proteina MeCP2 importante nello sviluppo e nel mantenimento del sistema nervoso (Chahrour, et al., 2007). Studi recenti stimano all’incirca nel 95% dei casi di forma classica e nel 75% delle forme atipiche una mutazione in questo gene. La relazione infatti tra il tipo di mutazione del gene e

la gravità clinica generale sono state identificate nella RTT (Fabio et al., 2014). Non è noto se questo gene giochi un ruolo specifico nello sviluppo delle abilità di linguaggio verbale ma alcune relazioni tra il tipo di mutazione di MECP2 e le abilità di linguaggio sono state identificate nella Sindrome di Rett (Neul, 2020); inoltre non è ancora noto come il genotipo influenzi altre abilità specifiche del linguaggio come il balbettio, e i tempi della regressione del linguaggio parlato (Urbanowicz et al., 2015).

Numerosi studi hanno inoltre cercato di investigare la relazione tra la mutazione nel gene MECP2 e le stereotipie delle mani tipiche di questa sindrome, focalizzandosi sulle caratteristiche delle stereotipie, sui cambiamenti nel tempo, la relazione con le anomalie comportamentali e attraverso la comparazione con le stereotipie tipiche di altri disturbi (Ferreira, 2020).

La diagnosi molecolare quindi di sindrome di Rett deve essere preceduta da una consulenza genetica. Classicamente nell'iter diagnostico si procedeva con il sequenziamento del gene MECP2, poiché la maggior parte delle pazienti con forma classica di sindrome di Rett presenta un'alterazione a carico del suddetto gene, descritto nella patogenesi della sindrome di Rett nel 1999. Mutazioni di tale gene si ritrovano anche in pazienti con diagnosi clinica di variante Zappella. Attualmente, tuttavia, con l'avanzamento delle tecnologie e per la presenza sempre più nota di *overlapping fenotipico* è preferibile utilizzare pannelli NGS multi-genici.

Nella maggior parte dei casi le mutazioni sono puntiformi, ma esiste una minor percentuale di casi in cui si riscontrano delezioni, per cui queste ultime dovrebbero essere considerate nell'iter diagnostico. Il pannello NGS dovrebbe includere almeno i geni MECP2, CDKL5 e FOXP1, questi ultimi sono infatti classicamente noti per essere associati a condizioni che una parte della letteratura scientifica ritiene responsabili di varianti della sindrome di Rett.

Il gene CDKL5 infatti codifica per una proteina che è essenziale per il normale sviluppo cerebrale (Leonard et al. 2022). Anche se si conosce poco di questa proteina, si ipotizza che possa giocare un ruolo fondamentale nella regolazione sia del gene MECP2 responsabile della Sindrome di Rett sia di altri geni. I primi report

di questa scoperta sono stati pubblicati nel 2004 (Tao, et al., 2004; Weaving, et al., 2004). Uno studio condotto da Fehr e colleghi ha dimostrato che almeno il 25% di un campione da lui esaminato di 86 pazienti con una mutazione su questo gene non incontrano i criteri delineati da Neul, gli autori propongono quindi di considerare questi pazienti come entità separate dalla Sindrome di Rett e suggeriscono di farli rientrare nel disturbo CDKL5 (Fehr, et al., 2013).

In un piccolo numero di pazienti che hanno ricevuto diagnosi per sindrome di Rett è stata invece notata una mutazione nel gene FOXP1 ed hanno quindi ricevuto la diagnosi per la variante congenita di RTT. Questo gene codifica un repressore della trascrizione specifico che è essenziale per lo sviluppo precoce del cervello (Wu et al., 2022). Anche in questo caso, come nella mutazione per il gene CDKL5, viene suggerito di distinguere l'entità clinica di questa mutazione dalla RTT.

Numerose altre mutazioni hanno suscitato l'interesse da parte della comunità scientifica e sono tuttora investigate per trovare il loro concorso nello sviluppo della sindrome come ad esempio i geni associati a quadri clinici Rett-like, come MEF2C, IQSEC2 e quelli dei recettori del GABA (da segnalarsi che nel caso specifico di MEF2C, gene correlato ad un quadro clinico Rett-like, in realtà le delezioni rappresentano circa il 90% dei casi diagnosticati).

L'analisi genetica molecolare permette di confermare un sospetto clinico e permette di valutare il rischio di ricorrenza di patologia nella famiglia. E' sempre opportuno indagare i genitori al fine di verificare l'origine de novo della mutazione individuata che, in rari casi, è ereditata dalla madre. A causa del mosaicismo germinale (presenza di più ovociti o spermatozoi che presentano la mutazione) descritto in casi di mutazioni in MECP2 è opportuno presentare alla coppia in consulenza genetica la possibilità di un rischio di ricorrenza, seppur pari solo all'1%, per discutere l'eventualità della diagnosi prenatale in caso di future gravidanze.

1.5 Conclusioni

In questo capitolo è stata descritta sia da un punto di vista teorico che da un punto di vista clinico la sindrome di Rett ripercorrendo le tappe salienti della sua scoperta per arrivare a trattare i vari criteri diagnostici e le differenze rispetto alla classificazione all'interno del DSM-IV e del DSM-V; inoltre in questo capitolo è stata presa in esame l'eziologia della sindrome tutt'ora oggetto di studio.

Riguardo agli aspetti clinici molto di quanto osservato da Rett e da Hagberg è ancora attuale; tuttavia negli ultimi 50 anni l'aspettativa di vita per gli individui con RTT è aumentata notevolmente grazie anche alla diagnosi precoce e ad un cambiamento culturale che ha portato l'attenzione sulla necessità di intervenire precocemente anche nei casi di multi-disabilità; ad esempio per quanto riguarda la scoliosi l'importanza di intervenire chirurgicamente, come sostenuto per la prima volta da Kerr (2003) è ormai confermata anche da studi più recenti (Downs, 2016), così come ad esempio l'utilizzo della nutrizione enterale ha migliorato le aspettative di vita anche in questi soggetti impossibilitati a nutrirsi in maniera autonoma.

Ulteriori cambiamenti sociali hanno inciso notevolmente nel comprendere meglio la sindrome sotto tutti i suoi punti di vista come il passaggio nell'era digitale che ha sottolineato il valore di mettere in relazione le famiglie colpite da RTT via Internet. Al giorno d'oggi, i siti di social media sono spesso il primo punto di riferimento per le famiglie con una nuova diagnosi.

Sicuramente il maggiore avanzamento nelle conoscenze sulla RTT si è verificato però a partire dalla scoperta della causa genetica. Durante tutti questi anni infatti la letteratura scientifica non ha mai smesso di indagare al fine di facilitare la comprensione delle relazioni genotipo-fenotipo e delle comorbidità che si verificano in questo disturbo. Molto si è appreso sulla funzione della proteina MeCP2, in particolare il suo ruolo di regolatore dell'espressione genica e della sua interazione con altri geni. Dopo la scoperta del MECP2 come gene che causa la RTT, altri due geni sono stati collegati alla patogenesi di questa sindrome. Questi corrispondono a

CDKL5 e FOXP1, che mutati, sono associati a fenotipi più gravi e insorgenza precoce dei sintomi (Liberona et al., 2022).

Tutt'ora non esiste un trattamento specifico e curativo per la RTT che possa fermare il progresso dei sintomi o ripristinare le funzioni cognitive e motorie. Ciò implica che sia di fondamentale importanza oltre che l'intervento clinico, l'intervento riabilitativo al fine di migliorare la funzionalità dei pazienti pur non modificando la loro condizione di base. Il trattamento congiunto di terapie come la fisioterapia con idroterapia, la terapia occupazionale, la logopedia, l'assistenza nutrizionale, l'assistenza fisica e la terapia farmacologica sintomatica è stato utilizzato per ridurre alcuni sintomi come i problemi respiratori, le convulsioni e la stitichezza (Banerjee et al., 2019).

Nonostante quanto descritto si stanno testando terapie farmacologiche e non farmacologiche al fine di poter curare i pazienti. Per quanto riguarda la terapia farmacologica diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei trattamenti con Trofinetide (Glaze et al., 2019), Glatimater Acetate (Djukic et al., 2012) e destrometorfano (Smith-Hicks et al., 2017). Si spera che in futuro l'uso della terapia genica finalizzata direttamente a recuperare la funzione della proteina MeCP2 possa essere utile per prevenire e invertire la RTT, sicuramente una delle patologie in cui gli aspetti psicologici educativi ma anche genetici e chimici si intersecano più strettamente determinandone l'evoluzione.

CAPITOLO SECONDO

L'EMPOWERMENT COGNITIVO

Lo studio dei principi di base del potenziamento cognitivo e dell'intervento riveste un ruolo fondamentale nella ricerca psicologica e cognitiva. In letteratura si sono susseguite diverse ricerche teoriche su questo tema (Tzuriel, 2021; Vygotskij, 1978; Luria 1961; Vasileva, 2019; Fabio, 2020, Feuerstein, Rand & Rynders 1992) che hanno evidenziato due principi: quello della modificabilità e quello dell'apprendimento mediato.

Obiettivo di questo capitolo è presentare una panoramica di tali principi concentrandosi sia sulle basi psicologiche del potenziamento cognitivo che su quelle biologiche.

2.1 Le basi psicologiche del potenziamento cognitivo

La maggior parte degli interventi educativi rivolti a bambini con disabilità mirano a raggiungere obiettivi minimi, ma un basso investimento di fatto previene lo sviluppo dell'abilità di "imparare ad imparare". Quello che è importante infatti non è tanto la capacità del soggetto di diventare abile nel riprodurre informazioni, ma come il soggetto può in maniera graduale modificare i processi cognitivi sottostanti. Il potenziamento cognitivo ha le sue basi teoriche nella zona di sviluppo prossimale di Vygotskij e nella teoria della modificabilità di Feuerstein. La zona di sviluppo prossimale (ZPD) indica quella specifica area in cui è possibile osservare cosa il bambino è in grado di fare da solo e quali sono i potenziali apprendimenti possibili nel momento in cui è sostenuto da un adulto competente.

Fig. 1. Zona di sviluppo prossimale di Vygotskij.



Vygotskij sosteneva che il bambino segue l'esempio dell'adulto e gradualmente sviluppa l'abilità di eseguire determinate prove senza aiuto o assistenza. La definizione spesso citata di ZDP la riporta come:

“La distanza tra il livello attuale di sviluppo, così come è determinata dal problem-solving autonomo, e il livello più alto di sviluppo potenziale, così come è determinato attraverso il problem-solving sotto la guida di un adulto in collaborazione con i propri pari più capaci”.

Vygotskij si distingueva infatti dagli altri professionisti dell'educazione, sostenendo che il ruolo dell'apprendimento avesse lo scopo di fornire ai bambini esperienze che sono nella loro ZPD incoraggiando e promuovendo così l'apprendimento individuale (Mattioni, 2022). Il limite più basso della ZDP corrisponde al livello di abilità raggiunto dal bambino attraverso il lavoro autonomo mentre il livello superiore corrisponde a quanto il bambino può accettare con l'assistenza di un abile insegnante.

Anche secondo Bruner, come per Vygotskij, l'aiuto di un esperto, che fornisce indicazioni e suggerimenti utili è importante, perché consente al bambino di svolgere un compito, pur non avendo ancora tutte le abilità specifiche per farlo autonomamente (Febrianti, 2021). Si tratta indubbiamente di un concetto simile a quello di ZPD, che è stato elaborato dallo psicologo americano Jerome Bruner: il concetto di "*Scaffolding*" (Xi, 2021).

Questo termine deriva dalla parola inglese "scaffold", che letteralmente indica "impalcatura" o "ponteggio" e che viene utilizzato in psicologia e in pedagogia per designare l'aiuto dato da una persona ad un'altra per svolgere un compito.

Il termine fu utilizzato per la prima volta da Wood, Bruner e Ross (1976), come metafora per indicare l'azione di "impalcatura" fornita dai genitori ai bambini durante la risoluzione di compiti di problem solving (Rodgers, 2022); successivamente questa forma di aiuto venne tradotta in una forma di tutoraggio da parte dell'adulto, in grado di rispondere in modo adeguato ai livelli di competenza raggiunti dallo studente (Abdullah, 2021). Gli autori descrivono questo processo come un sostegno che permette al bambino di risolvere un compito o raggiungere un obiettivo (nel loro caso la costruzione di un blocco di legno) che sarebbe al di là dei propri sforzi in quanto capacità e conoscenze. L'azione di sostegno da parte dell'adulto non si realizza nel completamento di un compito specifico, ma piuttosto nell'aiuto al bambino nella comprensione del compito e nella corretta sequenza di passi verso la sua realizzazione.

Nell'articolo di Wood, Bruner e Ross (1976) l'azione di sostegno è associata ad un'attività costante di valutazione dei bisogni e dei livelli di competenza raggiunti di volta in volta dal bambino in quanto lo scaffolding deve essere sempre adeguato e riadattato ai progressi dell'allievo, fino alla manifestazione della prestazione in piena

autonomia. I risultati dei primi studi indicarono così le proprietà di un processo interattivo e dinamico in cui: a) il tutor opera al fine di ottenere l'interesse da parte del discente sul compito da svolgere; b) lo lascia agire regolando le sue azioni, infine, c) quando l'alunno può comprenderlo, offre un modello di soluzione (Wood et al., 1976). Questo insieme di proprietà include così una componente percettiva (es. evidenziare le caratteristiche del compito), una componente cognitiva (es. riduzione dei margini di libertà di azione) e una componente affettiva (es. controllo degli aspetti di frustrazione) (Stone, 1998).

Su questa linea, Palincsar (1991) ha enfatizzato l'importanza di alcune caratteristiche come: l'obiettivo dell'attività, che favorisce la motivazione; l'attivo coinvolgimento dello studente, mantenuto dall'alternanza dei turni, che facilita sia la pratica che la consapevolezza da parte dell'insegnante dei livelli di abilità dello studente; la valutazione, sul momento; la moderazione del supporto effettuata dall'insegnante e i dialoghi insegnante-studenti che avvenivano in corso e che avevano il ruolo di facilitare la collaborazione.

Palincsar e Brown (1987) hanno così raffinato un metodo, chiamato Reciprocal Teaching, per favorire l'abilità di comprensione in bambini a rischio (Muthik, 2022). La caratteristica centrale dell'insegnamento reciproco è una sequenza ripetuta in cui insegnante e studente sono incaricati di eseguire una serie di passaggi per riassumere, mettere in discussione, chiarire, e prevedere successive parti di un testo come un aiuto alla comprensione. Nelle prime fasi di interazione, è l'insegnante che ha la responsabilità primaria del successo del compito, questo può avvenire attraverso strategie come il modellamento o la produzione di risposte strutturate; a poco a poco, però, s'incoraggiano gli studenti ad una maggiore responsabilità per l'esecuzione delle strategie; attraverso questo processo, gradualmente gli allievi adottano un approccio

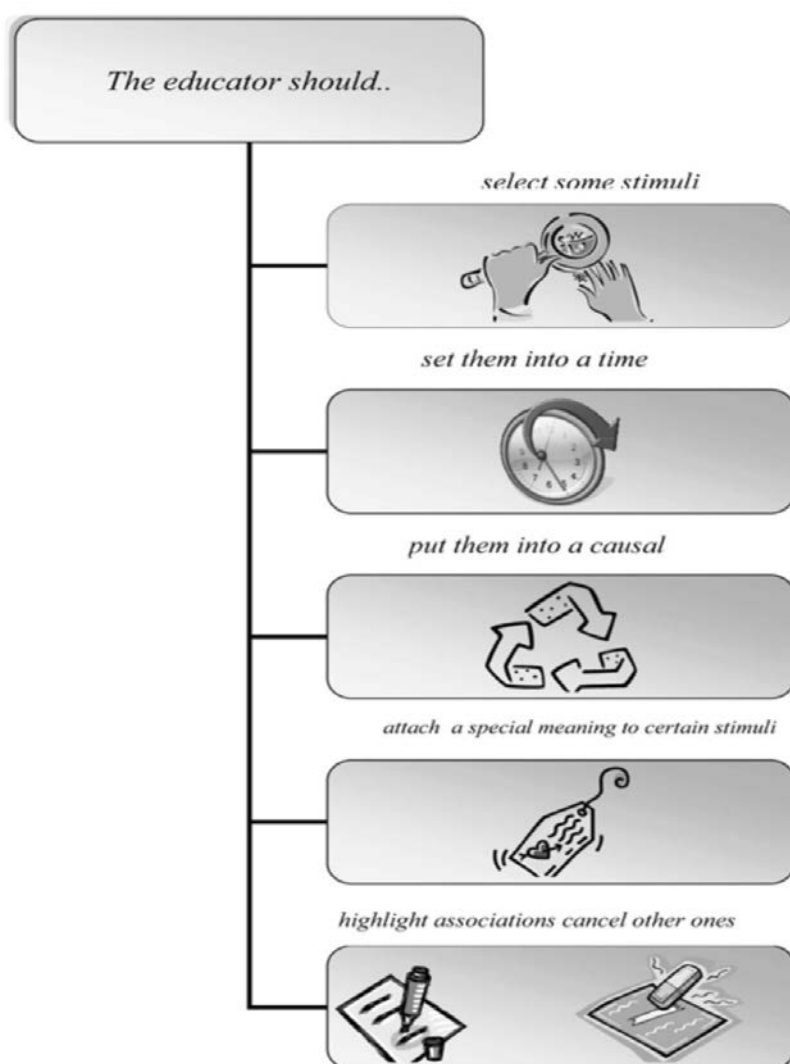
più attivo e strategico alla comprensione delle attività sostenuti dall'impalcatura dell'insegnante.

Nel modello dell'apprendimento proposto invece da Feuerstein gioca un ruolo essenziale l'esposizione agli stimoli dell'ambiente che già dai primissimi stadi dello sviluppo agiscono sull'organismo producendo cambiamenti; per aiutare gli studenti ad apprendere, non è sufficiente infatti esporli ad un mondo ricco di colori, oggetti di forme differenti, suoni e movimenti senza cambiare le loro relazioni con questi stimoli che rimangono quindi in superficie. Per trasformare l'esperienza in apprendimento sono necessarie alcune componenti che inducono il bambino a classificare, fare paragoni, raggruppare, etichettare e dare significato all'esperienza stessa mettendola in relazione con le precedenti ma soprattutto il bambino impara perché tra lui e l'ambiente si inserisce una figura, un genitore, un familiare, qualcun altro che si prende cura di lui ed interviene esplicando una preziosa funzione di mediazione. Questo modo attivo di fare esperienza del mondo è il risultato di una forma di interazione che viene da lui chiamata "esperienza di apprendimento mediato".

“Mediazione significa che un cambiamento può essere causato da un'altra persona (H) che si colloca con un comportamento attivo e con un preciso intervento fra l'altra persona (O) e lo stimolo (S) rivestendo il ruolo di mediatore”.

Grazie all'esperienza di apprendimento mediato, l'organismo (O) che è direttamente esposto agli stimoli (S) li riceve e risponde loro con competenze adeguate solo dopo che le loro caratteristiche sono state selezionate, scomposte e modificate dall'adulto che riveste il ruolo di mediatore (H).

Fig. 2 La relazione educativa e riabilitativa.



Tutto ciò che gli individui apprenderanno verrà poi organizzato dall'adulto mediatore che determina le relazioni tra gli stimoli. In altre parole, nella relazione educativa e riabilitativa l'educatore dovrebbe selezionare alcuni stimoli, collocarli in sequenza temporale (prima/dopo) e in base al loro obiettivo collocarli in un sistema causale e spaziale, attribuire significato a certi stimoli, proporli tante volte, cancellarne alcuni, sottolineare associazioni fra alcuni stimoli e dissociarne altri.

Infine è fondamentale che questa tipologia di intervento abbia luogo su tre livelli: cognitivo, emotivo e comportamentale. Alla base di tutto rimane quindi l'importanza della relazione intesa come uno strumento di mediazione.

2.2 Le basi biologiche del potenziamento cognitivo

Le basi biologiche del potenziamento cognitivo fanno riferimento al concetto di “neuroplasticità” (*brain plasticity, cortical plasticity o corticale re-mapping*), (Jellinger, 2022).

“Il cervello e le sue interconnessioni strutturali si modificano durante il corso di tutta la nostra esperienza. La capacità del cervello di modificare la propria struttura in risposta all’esperienza prende il nome di neuroplasticità”.

Il cervello è costituito da cellule nervose o neuroni (e cellule gliali) che sono interconnesse e l'apprendimento può avvenire cambiando la forza delle connessioni tra neuroni, aggiungendo o rimuovendo le connessioni o aggiungendo nuove cellule. Durante il XX secolo si riteneva che la parte bassa del cervello e le aree neo-corticali fossero immutabili nella struttura dopo l'infanzia, il che significava che l'apprendimento avveniva soltanto cambiando la forza delle connessioni mentre le aree legate alla formazione della memoria come ad esempio l'ippocampo continuavano ad avere un'alta plasticità anche in età adulta dove continuavano ad essere prodotti neuroni. Questa credenza è stata cambiata da nuove ricerche che hanno suggerito che tutte le aree del cervello sono plastiche anche dopo l'infanzia. Hubel e Wiesel (1972) hanno dimostrato che la dominanza oculare (dominanza di un occhio) si sviluppa precocemente nello sviluppo dell'infanzia e non può essere invertita rimanendo quindi immutabile (Stacy, 2022); tuttavia alcuni studi hanno evidenziato che i cambiamenti ambientali potrebbero alterare comportamenti e cognizioni modificando le connessioni tra i neuroni esistenti. Decadi di ricerche

hanno ora dimostrato che cambiamenti sostanziali si verificano anche nelle aree subcorticali e che questi cambiamenti possono profondamente alterare i pattern di attivazione neurale in risposta all'esperienza. In accordo quindi con la teoria della neuroplasticità, pensiero, apprendimento e azione cambiano sia la struttura fisica del cervello (anatomia) sia l'organizzazione funzionale (fisiologia).

I recenti progressi nelle tecniche di neuroimaging hanno consentito di poter meglio osservare il cervello vivente e vedere le differenze nella sua struttura a seconda delle varie esperienze di vita ma non solo, è possibile anche apprendere dallo studio delle cellule del cervello animale. La struttura del cervello in un topo che ha vissuto con altri topi in un ambiente stimolante con ruote che girano, la possibilità di salire scale etc, differisce notevolmente dalla struttura di un topo che è vissuto da solo in una gabbia senza alcuna sorta di stimolazione (Stacy, 2022). Un animale che è stato subordinato ad un altro subirà uno stress sociale e svilupperà meno neuroni.

Quando i neuroni si connettono tra loro, richiedono energia e materia per costruire dendriti. Questa energia è fornita da un aumento del flusso di sangue nel cervello (Zatorre, 2012). Usando la tomografia a emissione di positroni, Simmonds e colleghi (1993) hanno effettuato filmati di questo flusso sanguigno e di come si manifesta in diverse regioni del cervello (Evans, 2020). Un risultato interessante emerso da questi studi è che il flusso sanguigno è molto meno intenso in una persona che impara a risolvere un particolare problema in modo efficace, nel momento in cui viene chiesto di risolvere nuovamente il problema. Sappiamo infatti che quando un problema è stato risolto ripetutamente, lo risolviamo senza sforzo; ciò significa che una volta che le strutture sono state formate, non sono più necessari molto materiale ed energia ed il processo di apprendimento si ferma. Ciò che è stato appreso è rafforzato dalla ripetizione (Fabio, 2009). A volte risolviamo un problema familiare senza nemmeno renderci conto di averlo fatto. In queste circostanze, il nostro

cervello sembra avere una mente propria; guidiamo la nostra automobile da un punto all'altro e abbiamo difficoltà a ricordare il percorso che abbiamo preso; ricordiamo una melodia familiare ma non le parole; siamo anche consapevoli che abbiamo alcune cattive abitudini e decidiamo di cambiarle. Perché è così difficile cambiare ciò che il nostro cervello fa senza sforzo? Ci vuole uno sforzo consapevole per apportare un cambiamento nella struttura del nostro cervello. A volte riteniamo che lo sforzo è così grande che sembra essere al di là della nostra capacità di effettuare il cambiamento. Facciamo uno sforzo consapevole e falliamo, ma attraverso la ripetizione possiamo raggiungere l'automatismo.

Come suggeriscono Touretzky (1990) e Tesauro e colleghi (1995), è noto che molte parti del cervello dei mammiferi contribuiscono all'apprendimento incrementale; anche se la corteccia può svolgere un ruolo centrale, altre aree del cervello sono note per dare contributi vitali come i gangli basali, l'ippocampo, l'amigdala e il cervelletto. È importante capire i ruoli di queste aree e le loro interazioni durante l'apprendimento. Lo sviluppo di teorie sull'apprendimento incrementale fornirà una migliore comprensione di come avviene il processo e potrebbe comportare un miglioramento nello sviluppo delle competenze sia negli esseri umani che nelle macchine. Gli autori sottolineano che in generale, gli ambienti arricchiti di stimoli aumentano il numero di connessioni cerebrali. Le connessioni si creano quando un individuo diventa curioso di qualcosa ed è libero di esplorare quella curiosità. In questi momenti spuntano migliaia di nuovi connettori-spine detritiche che crescono come i rami di un albero.

Ogni cellula può generare centinaia di migliaia di connettori durante il suo ciclo di vita. Il cervello rende disponibili i nuovi connettori per l'elaborazione dei dati sensoriali e per incorporare tali dati nelle costruzioni di conoscenze precedenti. Ambienti arricchiti, esperienze varie e interesse suscitato su un argomento centrale

stimolano la produzione di connettori, consentendo così più opzioni di codifica in risposta all'esperienza; anche un leggero cambiamento per uno studente, come il passaggio a un nuovo posto in classe, farà sì che il cervello generi nuovi rami e spine dendritiche mentre tenta di incorporare il nuovo punto di vista e le nuove relazioni che lo studente sperimenta tra oggetti e persone in classe. Il cervello si adatta per far fronte ai cambiamenti che incontra nel suo ambiente.

Nuovi connettori non sono necessariamente permanenti, diventano permanenti attraverso la ripetizione continua dell'attività (pratica), esplorando l'attività con alcune variazioni (rehearsal) o riflettendo sull'attività parlando della stessa. Se le connessioni non vengono rivisitate, possono disintegrarsi e perdersi per sempre. L'adagio "use it or lose it" si applica alla codifica e al mantenimento delle connessioni all'interno del cervello. La qualità e l'estensione delle connessioni all'interno dei sistemi cerebrali rappresentano quanto qualcosa sia stato compreso o quanto un individuo possa eseguirlo. Le prove indicano che più connessioni ci sono, meglio si possono risolvere i problemi, pensare chiaramente e capire gli eventi. Il numero di connessioni che il cervello costruisce dipende dall'interesse dell'individuo a partecipare a un'esperienza.

Generare la crescita dei dendriti, è importante. Quando i dendriti crescono, i neuroni creano più connessioni con altri neuroni. Quando le informazioni all'interno di un sistema dendritico vengono rafforzate attraverso la pratica o la ripetizione di prove, le connessioni diventano gradualmente stabili, permanenti e utilizzabili. Aumentare le connessioni adeguate tra i neuroni del cervello si traduce in un cervello più funzionante. Queste connessioni si traducono, in parte, attraverso modelli di crescita ereditati all'interno della composizione genetica di una persona. Si sviluppano anche in risposta a stimoli nell'ambiente che il cervello codifica come impulsi nervosi. L'implicazione qui per gli educatori è ovvia; poiché i cervelli

aumentano la crescita dendritica a causa di esperienze arricchenti, e poiché la crescita è stabilizzata dalla pratica e dalle prove, l'ambiente scolastico può e deve fornire tali esperienze. In questo modo aiuterà gli studenti a mantenere ciò che hanno imparato e ad aumentare la probabilità che siano in grado di applicare quell'apprendimento a nuove situazioni.

2.3 I principi di base del potenziamento cognitivo

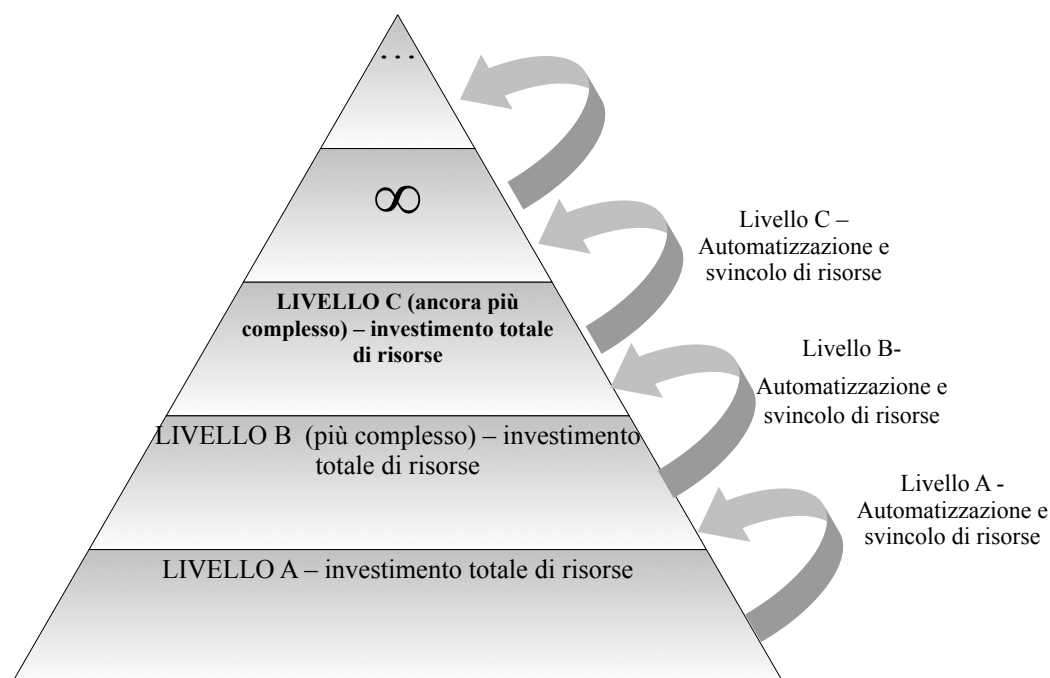
In questo paragrafo viene esaminato "Come, chi, quando, dove modificare" facendo riferimento a come modificare sia i processi che le abilità con particolare attenzione all'automatizzazione delle abilità di base.

Prima di iniziare con la presentazione del modo di modificare le abilità e i processi cognitivi, è importante chiarire che automatismo e acquisizione di abilità sono concetti strettamente correlati ma non sono identici. I processi automatici sono componenti dell'abilità, ma l'abilità è più della somma dei componenti automatici. L'automatismo e l'abilità sono simili in quanto entrambi vengono appresi attraverso la pratica (Fabio, 2003). In qualsiasi fase iniziale di un'attività, usiamo processi controllati di attenzione per imparare e quindi le prestazioni sono lente e soggette a errori. Possiamo dire che l'intera quantità del nostro carico di memoria è impegnata; in altre parole, tutte le nostre risorse cognitive sono impegnate a risolvere il nuovo apprendimento; per esempio, possiamo pensare a un bambino che sta imparando a riassumere due numeri. È molto difficile inizialmente per il bambino tenere a mente il primo numero, memorizzare il secondo numero, ricordare il primo e riassumere entrambi. È anche difficile capire che il segno più significa "aggiungere", "sommare" ma anche "diventare più grande", "andare avanti" ... e così via. Quindi, quando l'insegnante gli chiede di unire i giocattoli di Maria con i giocattoli di Marco, pensa attentamente, lo fa lentamente e poi raggiunge il risultato. Durante la sua risoluzione

dei problemi, se qualcuno gli chiede qualcos'altro, commette errori nel calcolo e dimentica il risultato. Man mano che la formazione procede, le prestazioni richiedono meno vigilanza, diventano più veloci e gli errori diminuiscono, una trasformazione che può essere definita come "automatismo". Con l'apprendimento, le strategie di attenzione che una volta avevano bisogno di controllo diventano automatiche. Tornando al bambino sopra menzionato, man mano che l'apprendimento procede, diventa in grado di pensare al segno più velocemente e raggiunge facilmente il risultato. Diventa in grado di rispondere anche a qualcuno che gli chiede qualcos'altro. In altre parole, il bambino automatizza l'apprendimento del segno più.

Nel modello qui sotto (Figura 3) siamo posizionati nel livello A, quando appare l'automatismo e avviene lo scarico del carico cognitivo a livello A.

Fig. 3 Il modello dell'automatismo.



Più tardi, il bambino deve imparare a moltiplicare, o a sommare e sottrarre alcune quantità. Se fosse totalmente (o anche parzialmente) impegnato nel livello A, sarebbe difficile accedere a compiti più complesso, ma ora può avere accesso

all'esecuzione della sottrazione e della somma (livello B) grazie al fatto che ha assunto il livello A come sub-routine automatica; ancora una volta, per risolvere il livello B inizialmente ha bisogno dei processi controllati di attenzione e ancora una volta le prestazioni sono lente, imbarazzanti e soggette a errori. L'intera quantità della sua memoria è impegnata e tutte le sue risorse cognitive sono impegnate nella risoluzione del nuovo apprendimento.

Man mano che l'allenamento procede, le prestazioni richiedono meno vigilanza, diventano più veloci e gli errori diminuiscono; ancora una volta, vediamo l'automatismo. In altre parole, con l'apprendimento, le strategie di attenzione che una volta avevano bisogno di controllo diventano automatiche. Diventa in grado di risolvere problemi che richiedono sia la sottrazione che la somma. Più tardi il bambino deve imparare la risoluzione di problemi più complessi che richiede 3 operazioni matematiche (livello C). Il livello B che contiene il livello A diventa di nuovo una sub-routine automatica unica grazie allo scarico del carico cognitivo. Quindi ora il bambino può risolvere questi problemi più complessi, e così via. Il simbolo dell'infinito in cima alla figura significa che non c'è limite alla possibilità di avere accesso a fasi crescenti del pensiero complesso. In effetti, se riusciamo a eseguire la risoluzione di problemi complessi, possiamo passare a quelli ancora più complessi.

2.3.1 Quando modificare

Il luogo in cui può avvenire l'empowerment cognitivo può essere la scuola, la casa del bambino, per strada, nel luogo in cui fa sport e ovunque. Fare l'empowerment cognitivo in questi luoghi aiuta l'internalizzazione. L'internalizzazione può essere intesa sotto un certo aspetto come "sapere come". La padronanza delle abilità avviene attraverso l'attività del bambino all'interno della società. Un ulteriore aspetto dell'internalizzazione è la modalità in cui il bambino

prende uno strumento e lo fa suo, usandolo in un modo unico per se stesso. L'internalizzazione dell'uso di una matita permette al bambino di usarla molto per i propri fini piuttosto che disegnare esattamente ciò che gli altri nella società hanno disegnato in precedenza.

2.3.2 Chi può modificare?

È meglio se il bambino lavora con persone diverse in contesti diversi (come un insegnante o un educatore a scuola, genitori a casa e così via) per aiutarlo a trasferire ciò che sta imparando a persone e situazioni diverse. È anche importante dargli un programma che accetti e rispetti la lingua e la cultura e gli consenta di sentirsi abbastanza sicuro da rischiare di essere coinvolto nel processo di apprendimento, incluso il commettere errori. La persona che fa l'empowerment cognitivo è come un allenatore cognitivo.

Il coaching cognitivo è un modello di coaching che richiede che il coach non sia giudicante, incoraggi la pratica riflessiva e guidi un'altra persona all'apprendimento autodiretto. Per incoraggiare la riflessione, il coaching cognitivo si concentra, ad esempio, sul pensiero, sulle percezioni, sulle credenze e sui presupposti di un insegnante e su come questi influenzano le proprie pratiche. Un coach cognitivo raccoglie dati e impara a porre domande per coinvolgere l'insegnante nel pensiero riflessivo. Secondo Costa e Garmston (2015), un allenatore cognitivo "...usa strumenti di indagine riflessiva, pause, parafrasi e analisi per la specificità. Un coach cognitivo aiuta un'altra persona "a sviluppare competenze nella pianificazione, nella riflessione, nella risoluzione dei problemi e nel processo decisionale". È un processo di apprendimento reciproco fra gli individui. Un buon allenatore cognitivo deve essere in grado di lavorare efficacemente con diversi tipi di personalità, diversi stili di apprendimento, diverse filosofie e diverse fasi dello sviluppo di un insegnante.

2.4 Metodi di base del potenziamento cognitivo

In questo paragrafo verranno presentati i metodi di base dell'empowerment cognitivo. Per cominciare, si considera l'accettazione incondizionata del bambino. Questo è il concetto più importante per lo sviluppo del bambino. Nella seconda parte del paragrafo vengono considerati i metodi di empowerment cognitivo.

Nell'intervento educativo, il rapporto con gli adulti si basa sui seguenti metodi: accettazione incondizionata, regole, rinforzo, contenimento, shaping, fading, prompting, gerarchia, processo di automatismo, astrazione, economia (Fabio, 2005).

2.4.1 L'accettazione incondizionata

Un prerequisito per la crescita è l'accettazione incondizionata definita come la “capacità di accettare la persona nella sua totalità” (Rogers, 2007). Ciò non significa che il bambino sia supportato nel recitare tutto ciò che è, piuttosto che è supportato nell'esprimere tutto ciò che ha dentro, non importa cosa sia e non importa cosa possa innescare nel facilitatore. Data l'accettazione incondizionata, il bambino a un certo punto inizia anche ad accettare incondizionatamente se stesso - tutto se stesso. Quando inizia ad essere in grado di farlo, ha ribaltato l'equilibrio a favore del sé reale e si può dire che è più reale che irreale. Vale a dire che un elemento cruciale del sé reale è la sua accettazione incondizionata di sé stesso, e un elemento cruciale del sé irreale è la sua non accettazione del sé totale. Il sé irreale è quella parte della personalità che incarna tutte le negazioni, le soppressioni e le molestie del sé che erano elementi originali dell'ambiente sociale dell'individuo in via di sviluppo. Così, quando l'individuo, in una relazione educativa, inizia ad accettare incondizionatamente tutto sé stesso, si può dire che si identifichi più con il sé reale, un elemento del quale è l'accettazione, che con il sé irreale, la cui essenza è la non-accettazione (Rogers, 2007).

Secondo Hall, Hill, Appleton e Kozub (2009) l'accettazione incondizionata è l'elemento indispensabile di una terapia il cui obiettivo dichiarato è quello di rendere le persone reali. Può anche essere il motivo per cui alcune terapie riescono, in una certa misura, ad aiutare una persona ad essere più reale, in quanto concedono incondizionatamente accettazione. Nel frattempo, alcuni terapisti a volte falliscono nello stesso tentativo, in quanto facilitano l'apertura, la riduzione della tensione e la connessione, ma non sono in grado di concedere l'accettazione incondizionata di una parte cruciale del loro cliente.

Per questi motivi, è molto importante che insegnanti e caregiver abbiano una disposizione di accettazione incondizionata degli studenti, per farli sentire amati nonostante le loro difficoltà nelle interazioni quotidiane.

2.4.2 Le regole

Le regole sono chiavi molto importanti in questo intervento, poiché possono trasmettere ordine al mondo esterno, che altrimenti sarebbe percepito come caotico, disorganizzato e dirompente. Le regole possono funzionare se sono usate costantemente e ripetutamente nel modo giusto; le regole devono essere poche e date in modo affermativo ("tieni le mani ferme" invece di "non muovere le mani") e devono essere concrete e date al momento giusto (Fabio, 2003).

2.4.3 Il rinforzo

Ci sono diversi tipi di rinforzo (Foxx, 1996). Un rinforzo primario è uno stimolo che non richiede l'accoppiamento per funzionare come rinforzo e molto probabilmente ha ottenuto questa funzione attraverso l'evoluzione e il suo ruolo nella sopravvivenza della specie. Esempi di rinforzi primari includono sonno, cibo, aria, acqua e sesso. Mentre questi rinforzi primari sono stabili durante la vita e tra gli individui, il valore di rinforzo dei diversi rinforzi primari varia a causa di molteplici

fattori (ad esempio, genetica, esperienza); così, una persona può preferire un tipo di cibo mentre un'altra lo aborrisce oppure una persona può mangiare molto cibo mentre un'altra mangia molto poco quindi, anche se il cibo è un rinforzo primario per entrambi gli individui, il valore del cibo come rinforzo differisce tra loro.

Un rinforzo secondario è uno stimolo o una situazione che ha acquisito la sua funzione di rinforzo dopo l'accoppiamento con uno stimolo che funziona come un rinforzo. Questo stimolo può essere un rinforzo primario o un altro rinforzo condizionato (ad esempio, denaro). Un esempio di rinforzo secondario sarebbe il suono di un campanello. Questo suono è stato associato all'aspetto di una particolare persona e, successivamente, il suono può funzionare come rinforzo; come per i rinforzi primari, un organismo può sperimentare sazietà e privazione con rinforzi secondari (Cooper et al., 2020).

I rinforzi sono strettamente personali, quindi è necessario che gli educatori sappiano quali eventi sono belli per ogni studente: per uno studente può essere il suo spuntino preferito, per un altro le sue canzoni preferite e così via .

2.4.4 Il contenimento

Quando gli studenti presentano stereotipie, dovrebbero essere fisicamente contenuti per migliorare il loro processo di attenzione. Ad esempio, le loro mani devono essere tenute separate per interrompere le stereotipie delle mani e la loro attenzione dovrebbe essere diretta al lavoro da svolgere (Fabio et al., 2009).

2.4.5 Shaping

Il modellamento consiste nel rafforzare ogni approssimazione che è molto più simile al comportamento desiderato, fino a quando lo studente mostra un meta-comportamento (un comportamento che è vicino a quello desiderato) che non era nel

suo repertorio comportamentale (Foxx, 1986). Il modellamento comporta la modifica graduale del comportamento esistente nel comportamento desiderato.

2.4.6 Il fading

Lo sbiadimento consiste nel dare molto aiuto all'inizio del lavoro e poi nel rimuoverlo gradualmente, in modo che lo studente diventi in grado di eseguire il compito senza alcun aiuto; poiché un individuo padroneggia un'abilità a un particolare livello di prompt, il prompt viene sbiadito in un prompt meno intrusivo; ciò garantisce che l'individuo non diventi eccessivamente dipendente da un particolare prompt quando impara un nuovo comportamento o abilità (Cooper et al., 2020).

2.4.7 Il prompting

Un prompt è un segnale o un'assistenza per incoraggiare la risposta desiderata da un individuo. I prompt sono spesso classificati in una gerarchia di prompt dal più intrusivo al meno intrusivo. C'è qualche controversia su ciò che è considerato più invadente: fisicamente invadente contro il prompt più difficile da sbiadire (ad esempio, verbale). In un approccio di apprendimento senza errori, i prompt sono dati in una sequenza most-to-least e sbiaditi sistematicamente per garantire alle singole esperienze di un alto livello di successo. Ci possono essere casi in cui viene preferito un metodo least-to-most prompt. I prompt vengono sbiaditi sistematicamente e il più rapidamente possibile per evitare la dipendenza del prompt. L'obiettivo dell'insegnamento usando i prompt sarebbe quello di sbiadire i prompt verso l'indipendenza, in modo che non siano necessari suggerimenti affinché l'individuo esegua il comportamento desiderato. Quando si utilizzano i prompt per insegnare sistematicamente un'abilità, non tutti i prompt devono essere utilizzati nella

gerarchia; i prompt vengono scelti in base a quali sono più efficaci per un particolare individuo (Cooper et al., 2020).

2.4.8 L'automatismo

L'automatismo si riferisce alle dinamiche dall'elaborazione controllata all'elaborazione automatica dell'attenzione. La ripetizione dei corsi di formazione può aiutare a raggiungere l'automatismo (Umiltà, 1995).

2.4.9 L'astrazione

L'astrazione si riferisce al passaggio che porta dall'esperienza concreta alla simbolizzazione; in effetti, è importante che l'apprendimento implichi non solo l'apprendimento simbolico, ma anche l'apprendimento concreto. Per capire il valore simbolico del concetto di quantità numerica, un bambino deve essere addestrato prima a contare materiali e cose concrete (Piaget, 2016).

2.4.10 L'economia

L'economia si riferisce al fatto che in qualsiasi ambiente di apprendimento è meglio cercare di dare il più piccolo aiuto possibile, in modo che il soggetto sia stimolato all'autonomia. A volte gli educatori aiutano troppo gli studenti, e questo li rende dipendenti dall'educatore stesso (Fabio, 2003).

2.5 Conclusioni

In questo capitolo è stata presentata una panoramica sui principi di base del potenziamento cognitivo prendendo in esame sia le basi psicologiche che quelle biologiche.

Superata quindi l'annosa questione relativa alla presenza di due mentalità: una statica, che porta a credere che l'intelligenza sia immutabile e una dinamica che porta

invece a sostenere come l'intelligenza possa essere malleabile e permettere agli studenti di vedere le sfide come un'opportunità di miglioramento (Dweck, 2009); l'attuale letteratura scientifica si concentra su come il credere nella modificabilità e in una intelligenza malleabile, possa portare chi opera con studenti con differenze di apprendimento e a rischio di scarsi risultati accademici, a trovare le giuste strategie per supportarli al meglio, concentrando l'attenzione non più sulla questione teorica ma su quali strumenti possano essere maggiormente idonei a stimolare il cambiamento (Kapasi et al., 2022).

L'uso di nuove tecnologie nella riabilitazione dello sviluppo neurologico ha guadagnato un maggiore interesse negli ultimi decenni. Diversi nuovi approcci di riabilitazione che utilizzano le tecnologie in modi diversi, che vanno dal neurofeedback, alla teleriabilitazione, agli interventi ad-hoc basati su computer, sono stati utilizzati in questo campo specifico e si sono dimostrati utili (Damianidou et al., 2018; Lancioni, 2018).

In letteratura si distinguono quindi diverse correnti di pensiero che prendono in considerazione, da un lato la possibilità di utilizzare la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) come un innovativo approccio riabilitativo per poter migliorare la funzione cerebrale e conseguentemente ottenere cambiamenti sia in ambito motorio che cognitivo anche in patologie gravi come ad esempio la Sclerosi Multipla (Marotta et al., 2022); dall'altro lato correnti di pensiero che si concentrano invece maggiormente su tecniche motivazionali come negli studi sperimentali che verranno illustrati, secondo i quali agendo sulla motivazione e quindi su un maggior coinvolgimento del soggetto, si possa migliorare la predisposizione all'apprendimento.

In uno studio di Papastergiou (2009) si è studiato il modo in cui gli studenti imparano attraverso i giochi educativi presentati sul computer e ha osservato che i

risultati di questa modalità di insegnamento più efficaci rispetto all'insegnamento classico e che la motivazione ad imparare è più alta che nell'apprendimento classico. Inoltre, la ricerca ha dimostrato che gli strumenti digitali offerti dalle tecnologie dell'informazione e della comunicazione (TIC) possono attivare il potenziale e l'interesse di tutti gli studenti, ma anche degli studenti con difficoltà di attenzione, memoria, difficoltà di apprendimento e disturbi dello sviluppo (Papanastasiou et al., 2017).

CAPITOLO TERZO

LA RIABILITAZIONE COGNITIVA NELLA SINDROME DI RETT

Come illustrato nel primo capitolo, la sindrome di Rett (RTT) è un grave disturbo dello sviluppo neurologico causato principalmente da mutazioni nel gene MECP2, che colpisce circa 1 femmina nuova nata su 10.000 (Amir et al., 1999). Le manifestazioni cliniche di questa Sindrome includono gravi deficit linguistici e motorie che sono il nucleo dei sintomi del fenotipo. Le anomalie neurologiche si riflettono in diversi disturbi comportamentali e cognitivi come stereotipie, perdita di abilità del linguaggio e dell'utilizzo delle mani, aprassia nel cammino, respirazione irregolare con iperventilazione e frequenti convulsioni (Amir & Zoghbi, 2000; Cuddapah et al., 2014; Fabio et al., 2018d; Kaufmann, Johnston, & Blue, 2005; Vignoli et al., 2010).

Obiettivo di questo capitolo è illustrare i principali studi che si sono occupati di riabilitazione cognitiva e potenziamento cognitivo nella sindrome di Rett.

3.1 Il potenziamento cognitivo nella sindrome di Rett

Rispetto all'intervento in soggetti affetti da grave disabilità, nonostante le affermazioni secondo cui i deficit cognitivi e comportamentali su base neurologica nei pazienti con RTT siano difficili da modificare o migliorare, è stato dimostrato che i pazienti con RTT possono raggiungere livelli di sviluppo più elevati di quanto ci si potesse aspettare nell'area cognitiva (Fabio et al. 2021), attraverso le strategie di potenziamento cognitivo descritte nel capitolo secondo.

L'American Congress of Rehabilitation Medicine (2019) ha definito la riabilitazione cognitiva come una attività cognitiva terapeutica sistematica e funzionale diretta a realizzare cambiamenti funzionali (1) ristabilendo o rafforzando

modelli di comportamento precedentemente appresi o (2) stabilendo nuovi modelli di attività cognitiva o meccanismi compensativi per sistemi neurologici alterati. La riabilitazione cognitiva si basa su strategie cognitivo-comportamentali e su due principi di base: in primo luogo, l'"esercizio" ripetitivo dei circuiti neurali che mediano la funzione cognitiva può portare all'apprendimento di nuove abilità o al miglioramento di un'abilità compromessa; in secondo luogo, il tessuto neurale sopravvissuto o non malato è in grado di riorganizzarsi grazie alla neuroplasticità per sostituire le funzioni perse (Fabio et al., 2017; Mohammadhasani e al., 2018).

Fabio e colleghi (2016) hanno valutato se l'allenamento cognitivo modificava sia i comportamenti sia l'attività cerebrale con la tecnologia eye-tracking nelle persone con RTT. Le modifiche sono state valutate in due fasi: (a) dopo una sessione di allenamento a breve termine, cioè dopo 30 minuti di allenamento e (b) dopo l'allenamento a lungo termine, cioè dopo 5 giorni di allenamento. Questo studio ha dimostrato l'efficacia della tecnologia eye-tracking come strumento valido nella riabilitazione della RTT. Ulteriori studi (Fabio, Castelli, Marchetti, & Antonietti, 2013; Fabio, Giannatiempo, Oliva, & Murdaca, 2011; Vessoyan et al., 2018) hanno dimostrato che i pazienti con RTT che hanno ricevuto una riabilitazione cognitiva intensiva utilizzando l'assessment della comunicazione non verbale e dei precursori del linguaggio hanno dimostrato che i soggetti con RTT possono andare oltre la fase di livello di sviluppo pre-intenzionale e che è possibile insegnare loro a comprendere i problemi della soggettività, partendo da semplici stati mentali (emozioni, desiderio-emozione) e continuando con quelli più complessi, come credenze e false credenze.

Fabio, Magaudda, Caprì, Towey, e Martino (2018) hanno analizzato la costanza nei comportamenti di scelta nei soggetti con RTT; ventiquattro ragazze (13 con RTT e 11 appartenenti al gruppo di controllo appaiate per età mentale) sono state testate sulle abilità di scelta utilizzando stimoli con tre livelli di complessità: oggetti

concreti, immagini degli stessi oggetti e parole che indicassero gli oggetti concreti; è stato calcolato un indice di costanza nella scelta per mettere a confronto le performance dei pazienti con RTT e del gruppo di controllo e lo studio ha dimostrato che i soggetti con RTT sono in grado di effettuare scelte con costanza.

Tuttavia, i risultati ottenuti dagli studi sulle abilità cognitive nella popolazione dei pazienti con RTT sono vari; ad esempio, alcuni studi hanno indicato che le prestazioni cognitive tra i pazienti con RTT sono generalmente molto basse (Ahonniska-Assa et al., 2018). Una recente revisione (Amoako et al., 2020) ha valutato tredici studi: gli interventi non medici erano principalmente interventi di comunicazione, tra cui musica, tecnologia assistiva, strategie di comunicazione aumentativa e alternativa, interventi sull'attenzione e di riabilitazione cognitiva. Tutti gli studi hanno riportato risultati positivi in termini di rafforzamento delle abilità di comunicazione, qualità della vita, attività del tronco cerebrale, forma fisica e riduzione del comportamento stereotipato.

Questa revisione ha anche evidenziato la scarsità di ricerche su questo tema (Amoako et al., 2019); infatti, nonostante i risultati nella riabilitazione cognitiva mostrino generalmente una tendenza positiva, l'efficacia a lungo termine di uno specifico intervento cognitivo è meno consolidata ed esaminata. Gli effetti longitudinali della riabilitazione cognitiva sono stati scarsamente studiati e i meccanismi non sembrano essere stati descritti in dettaglio. Gli effetti longitudinali della riabilitazione cognitiva potrebbero essere dovuti ai meccanismi di neuroplasticità in cui la promozione cognitiva praticata durante la riabilitazione cognitiva può stimolare percorsi neurali che mediano il nuovo apprendimento.

La maggior parte degli studi longitudinali su popolazioni con RTT sono stati condotti per monitorare lo sviluppo di abilità specifiche e per riconoscere le caratteristiche cliniche e comportamentali dei pazienti con RTT; ad esempio, i

ricercatori del Rett Syndrome Natural History Study hanno presentato dati longitudinali negli Stati Uniti d'America volti a caratterizzare le stereotipie delle mani in una grande gruppo di pazienti con RTT; altri studi longitudinali hanno descritto il processo di invecchiamento e la longevità dei pazienti con RTT (Halbach et al., 2013). In uno studio longitudinale, Woodyatt e Ozanne (1993) hanno documentato cambiamenti nello sviluppo cognitivo, comunicativo e interattivo di un gruppo di sei ragazze con RTT per un periodo di 3 anni. Tutte e sei hanno mantenuto un profondo livello di prestazioni intellettuali e un livello pre-intenzionale di comunicazione. Questo studio longitudinale ha mostrato una marcata variazione individuale nelle capacità di interazione sia cognitiva che sociale.

In uno studio longitudinale di Fabio, Giannatiempo, Semino e Caprì del 2021 l'obiettivo principale è stato quello di esaminare proprio gli effetti della riabilitazione cognitiva con la tecnologia eye-tracker sull'attenzione, sui comportamenti di scelta e sul linguaggio per un periodo di 2 anni. La logica di questo studio si basava su: a) progressi nella ricerca basata sulla neuroplasticità che suggerisce che stimoli altamente ripetitivi, adattivi, nuovi e mirati possono migliorare le prestazioni cognitive; b) il fatto che lo sguardo fisso e gli sguardi intensi sono forme di comunicazione utilizzate dai pazienti con RTT per esprimere desideri particolari e per comunicare (Baptista, Mercadante, Macedo 2006; Schwartzman, Velloso, D'Antino, & Santos, 2015). Per tutti questi motivi, in questo studio è stata utilizzata la riabilitazione cognitiva con tecnologia eye-tracker. Questo trattamento cognitivo è stato applicato su parametri come l'attenzione, i comportamenti di scelta e il linguaggio dimostrando che la riabilitazione cognitiva con eye-tracking sia in grado di: 1) aumentare il numero di secondi di attenzione; 2) aumentare il numero di comportamenti di scelta; 3) aumentare la produzione di vocali, fonemi e parole.

3.2 L'uso delle tecnologie Assistive nella sindrome di Rett

Come illustrato nei capitoli precedenti le bambine affette da RTT presentano una notevole compromissione in diverse aree, cognitiva, grosso e fino-motoria e della comunicazione; per tali ragioni l'intervento su questi soggetti deve essere continuo e costante nel tempo e soprattutto globale andando quindi a riabilitare tutte le aree deficitarie. Nel precedente paragrafo sono stati quindi presi in esame i principi di base del potenziamento cognitivo che possono contribuire ad un intervento efficace.

La letteratura attuale (Stasolla et al., 2021) riporta che per poter superare l'isolamento vissuto dai soggetti con RTT a causa dell'impatto che le difficoltà tipiche della Sindrome hanno nella vita quotidiana, oltre a ricorrere ad interventi cognitivo-comportamentali può essere utile l'utilizzo di programmi assistivi basati sulle tecnologie (AT) (Lancioni et al., 2016).

In uno studio del 2017 Hornof, Whitman, Sutherland, Gerendasy e McGrenere hanno ad esempio esposto una bambina di 20 mesi a cui è stato diagnosticata RTT a un sistema di *Motivating Music*. La bambina presentava gravi ritardi nello sviluppo e nessuna interazione specifica con il suo ambiente. È stato quindi progettato un sistema di music-playing facile da utilizzare per motivare il suo impegno in maniera costruttiva e la capacità di occuparsi in una attività a lei gradita. Durante le fasi di intervento, i terapisti della bambina (caregiver, logopedisti e psicomotricisti) hanno notato che la bambina era altamente motivata a utilizzare il sistema tecnologico e lo hanno incorporato nelle loro sessioni di terapia a casa. Anche Lotan (2007) ha esaminato la letteratura sull'uso di trattamenti basati su AT per evitare la regressione sia da un punto di vista cognitivo che fisico e per promuovere una rete completa di supporto, che includeva diversi tipi di esercizio e varie modalità di intervento. Sono state prese in considerazione tecniche adattive supplementari, modifiche ambientali e aiuti tecnologici. Questo intervento specifico è stato progettato per essere eseguito da

persone non specializzate in questo ambito con la supervisione di un terapeuta qualificato. Tale approccio è stato concepito come un ulteriore supporto per perseguire gli obiettivi terapeutici dei soggetti con RTT, in tutti quei casi in cui non è stato possibile effettuare un intervento diretto.

In uno studio di Stasolla et al. (2021) sono stati sistematicamente analizzati differenti ausili tecnologici come il tracciamento oculare, i programmi basati su microswitch, i programmi basati su computer, i programmi basati sui dispositivi di generazione vocale, i programmi basati sull'aiuto alla comunicazione vocale per verificarne non solo l'efficacia in termini riabilitativi ma anche valutare gli effetti dell'utilizzo di tali supporti tecnologici sull'umore dei partecipanti (cioè sugli indici di felicità), sulla motivazione (cioè sulla partecipazione positiva) e sulla valutazione dei caregiver/genitori (ad esempio sulla validità sociale), mettendo in evidenza la necessità di approfondire ulteriormente lo studio di questi ausili estendendo la valutazione delle tecnologie assistive ad altri bambini con disabilità dello sviluppo (ad esempio paralisi cerebrale, autismo e/o altre sindromi genetiche rare oltre all'RTT); gli autori suggeriscono inoltre che tali sforzi dovrebbero considerare le seguenti questioni: (a) l'ampia letteratura sull'uso di questo approccio in altri ambiti di riabilitazione, come nel settore della patologia acquisita o congenita (ad esempio, i pazienti post-coma); (b) le considerazioni etiche relative alla scelta di tale approccio; inoltre, i programmi di riabilitazione basati su AT - dovrebbero prevedere il coinvolgimento dell'individuo nel processo decisionale e la sua interazione positiva con il mondo esterno (Lancioni et al., 2014). In ultimo pongono la loro attenzione su una terza prospettiva ovvero la necessità di costruire nuovi dispositivi e nuove soluzioni tecnologiche e opzioni che rispondono alle caratteristiche dei partecipanti da un lato e alle risorse dei contesti dall'altro. Per quanto riguarda le caratteristiche dei partecipanti, si possono valutare nuove tecnologie che assicurano ai partecipanti

la possibilità di interagire in modo positivo e costruttivo con il minimo sforzo mentre si stanno sviluppando nuove risposte comportamentali e/o compiti/attività. Per quanto riguarda il secondo punto, si dovrebbe tenere conto sia delle risorse finanziarie e umane a disposizione delle famiglie che dei centri di riabilitazione (Lotan, in stampa).

2.6 Conclusioni

In questo capitolo è stata presentata una panoramica sugli interventi di potenziamento cognitivo nella sindrome di Rett mettendo in evidenza sia la varietà dei risultati ottenuti nei vari ambiti sia la carenza di studi che convalidino tali risultati nel lungo termine; è stato già ampiamente indagato infatti come sia possibile incrementare la capacità di attenzione nei pazienti con RTT attraverso training sistematici e diminuire la dipendenza dall'aiuto nell'allenamento cognitivo anche agendo sul setting riabilitativo. Come emerso negli studi di Fabio e colleghi (2009), il controllo della postura e del contenimento fisico diminuiscono infatti le stereotipie delle pazienti con RTT, migliorando così la loro attenzione selettiva.

È quindi importante che educatori e terapisti utilizzino interventi e approcci convalidati dalla ricerca per trattare e migliorare i sintomi associati alla sindrome di Rett. Ci sono diverse strategie e tecniche che sono emerse in letteratura, alcune delle quali sono state menzionate nel capitolo secondo.

Lo studio già citato condotto da Fabio e colleghi (2021) ha esaminato gli effetti della riabilitazione cognitiva svolta continuativamente per due anni integrando l'utilizzo dei sistemi di puntamento oculare a supporto della necessità di poter avere strumenti tecnologici che in maniera oggettiva e precisa possano andare non solo a supportare l'apprendimento nei soggetti con RTT agendo maggiormente sulla motivazione, ma anche ad alleggerire i caregiver che se ne occupano garantendo una

maggior oggettività all'intervento stesso. Un ulteriore lavoro del 2017 (Fabio et al.) ha portato l'attenzione su come un intervento di potenziamento cognitivo attraverso eye-tracker, possa andare a aumentare anche misure neuropsicologiche e neurofisiologiche mostrando la validità della tecnologia eye tracker per la valutazione e l'empowerment cognitivo dell'abilità delle ragazze con RTT.

Nel prossimo capitolo si riportano quindi a supporto della letteratura illustrata ulteriori ricerche volte ad indagare come l'utilizzo di nuove tecnologie possa aumentare motivazione ed attenzione all'apprendimento in soggetti con RTT.

CAPITOLO QUARTO

LE RICERCHE SPERIMENTALI

In questo capitolo sono descritte tre ricerche sperimentali in cui l'assunto base era testare l'utilizzo di differenti tecnologie: la prima fa riferimento all'intervento riabilitativo a distanza attraverso la teleriabilitazione; la seconda riguarda la possibilità di implementare una scuola interattiva per situazioni di apprendimento mediato dall'utilizzo di ipermedia con gruppi di soggetti appartenenti a diverse realtà territoriali ma con pari età e livello di competenze; la terza riguarda l'uso della fiaba interattiva e realistica per incrementare i tempi di attenzione, la memoria e il numero di concetti appresi, usando i principi di base del potenziamento cognitivo.

4.1 Studio sperimentale 1

Confronto fra tecnologie avanzate e tecnologie di base di teleriabilitazione per i pazienti con sindrome di Rett: uno studio pilota sui parametri comportamentali

La teleriabilitazione (TR) è l'accessibilità a servizi terapeutici e riabilitativi attraverso il supporto di varie tecnologie, come video, siti web, programmi per computer e piattaforme di videoconferenza (Schwamm et al., 2009). La TR si riferisce anche all'utilizzo delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione (TIC) per fornire servizi di riabilitazione a distanza alle persone a casa o in altre località remote (Brennan et al., 2009). Tali servizi comprendono interventi terapeutici, di monitoraggio remoto dei progressi e di formazione e consulenza del personale coinvolto nel processo riabilitativo.

La rapida evoluzione della tecnologia ha permesso agli operatori sanitari di fornire servizi di assistenza in modalità nuove e differenti; di conseguenza, negli interventi di TR vengono utilizzate tecnologie molto varie a seconda delle necessità

del paziente ma anche del personale coinvolto: dagli strumenti comuni di base (cioè telefono, videoconferenza) a dispositivi più avanzati (ad es. sensori che i soggetti possono indossare, fotocamera 3D, sistemi di puntamento oculare e realtà virtuale) (Marzano et al., 2017); in sostanza, le applicazioni di TR possono essere suddivise in due filoni principali:

- le applicazioni di base che includono servizi di valutazione e trattamento che si avvalgono dell'utilizzo del telefono o del computer tramite video-conferenze;
- le applicazioni avanzate che includono una interazione bidirezionale in tempo reale con audio e video dal vivo, valutazioni sincrone e realtà virtuale (Marzano et al., 2017).

Il tipo di tecnologia utilizzata negli interventi di TR può influenzare sia negativamente che positivamente l'efficacia della TR stessa; ad esempio, la tecnologia di tele-riabilitazione di base, attraverso un sistema di videoconferenza, è stata ritenuta di difficile utilizzo per le persone che in generale non hanno familiarità con questo tipo di tecnologia (Pramuka et al., 2009; How et al., 2017); al contrario, alcuni studi hanno dimostrato che le tecnologie avanzate insieme alle applicazioni di TR possono ottenere risultati migliori (Kairy et al., 2009).

La teleriabilitazione è stata inoltre utilizzata in diversi ambiti clinici (Woolf et al., 2016; Peretti et al., 2017). Per quanto riguarda il campo dei disturbi del neurosviluppo (NDD), una recente revisione sistematica ha identificato tre categorie di tecnologie utilizzate negli interventi di TR per bambini con NDD: sistemi integrati, tecnologie basate sui giochi e tecnologie basate su video (Caprì et al., 2021). Questa revisione ha dimostrato che la TR si rivela essere uno strumento efficace per migliorare le capacità di adattamento dei bambini con NDD. La letteratura inoltre dimostra che la TR può essere un intervento promettente anche per i bambini con

malattie neurologiche (Corti et al., 2019) così come per il trattamento dei disturbi motori (Agostini et al., 2015; Giordano et al., 2016), cognitivi (Coleman et al., 2022) e del linguaggio (Teodoro et al., 2008; Van De Sandt-Koenderman et al., 2011; Cardullo et al., 2016). Un'altra recente revisione (Valentine et al., 2021) ha sottolineato l'efficacia di fornire interventi di TR a genitori e bambini con NDD evidenziando l'importanza di capire quale tra le diverse tecnologie possa essere maggiormente adatta ai differenti soggetti coinvolti; un ulteriore studio ha invece riportato come fra i benefici della TR avanzata ci sia una riduzione nell'onere per i genitori; la garanzia di un feedback continuo e più immediato al bambino oltre che un maggiore controllo nelle competenze acquisite (Maresca et al., 2020). Si è inoltre scoperto che l'uso della TR avanzata può produrre miglioramenti nelle capacità cognitive, motorie e linguistiche già all'interno della stessa sessione di trattamento (Maresca et al., 2020), fattore importante dato che i bambini con NDD possono mostrare disabilità multiple.

L'insieme di queste revisioni sistematiche sulla TR avanzata hanno quindi evidenziato l'accessibilità, l'efficacia e l'idoneità dell'uso di tali tecnologie per migliorare le capacità cognitive, emotive, motorie e adattive di bambini e adolescenti con NDD (Stasolla et al., 2021). Questi risultati promettenti rappresentano un solido background teorico per l'uso delle stesse come opportunità senza precedenti per sostenere l'implementazione dei servizi di TR e lo sviluppo delle migliori pratiche per i pazienti con NDD; tuttavia, è importante notare che l'applicazione di tecnologie di TR avanzate e di base a pazienti con paralisi cerebrale e malattie genetiche rare (ad esempio, sindrome di Rett) non è stata sufficientemente studiata (Stasolla et al., 2021). Ciò può essere correlato al fatto che la RTT è una malattia genetica rara ed è anche una sindrome eterogenea con diversi livelli di gravità, tra cui deficit cognitivi, linguistici, motori, disturbi neurologici e comportamentali (Castelli et al., 2013; Fabio

et al., 2018); i pazienti con RTT inoltre mostrano deficit di attenzione, quindi l'educatore o il terapeuta deve implementare parallelamente un intervento per stimolare l'attenzione di questi pazienti e ridurre le stereotipie (Fabio et al., 2018; Fabio et al., 2021). Data la complessità della RTT, i trattamenti richiedono un team multidisciplinare con specialisti provenienti da diverse aree: mediche, psicologiche, sociali, educative e occupazionali e devono fornire un supporto in tutte le diverse aree della vita quotidiana; per tali ragioni può essere difficile sviluppare un intervento globale utilizzando la TR in quanto dovrebbe avere la finalità di trattare abilità diverse.

Secondo gli studi precedentemente descritti riguardo il trattamento nei disturbi del neuro-sviluppo (Caprì et al., 2021; Valentine et al., 2021; Stasolla et al., 2021), l'uso della TR sembra essere adatta anche per i pazienti con RTT. L'obiettivo principale del presente studio è determinare se l'uso di TR con tecnologia avanzata (ATR) nei pazienti con RTT porta a miglioramenti maggiori (o uguali) nelle funzioni motorie e cognitive rispetto alla TR di base (BTR). La logica di fondo è che il sistema ATR è dotato di supporto per il tracciamento oculare in modo che sia il terapeuta che il caregiver possano monitorare le scelte del paziente con alta precisione e fare affidamento su un supporto di registrazioni video e una ricostruzione 3D in tempo reale che vengono prodotte applicando tecniche di visione artificiale e intelligenza artificiale (AI). Il terapeuta e il caregiver possono anche vedere lo scheletro del paziente ricostruito sovrapposto all'immagine del paziente nel video; l'insieme di tali strumenti opera quindi nell'ottica di garantire un maggiore coinvolgimento da parte di terapeuti, caregiver e pazienti.

Si è quindi proceduto suddividendo un gruppo di pazienti con RTT in due sottogruppi abbinati fra loro per livelli di gravità e capacità funzionali; un gruppo è

stato sottoposto ad interventi di Teleriabilitazione avanzata (ATR) ed un gruppo ad interventi di Teleriabilitazione di base (BTR).

Si è quindi ipotizzato che i pazienti sottoposti ad ATR avrebbero avuto un maggiore miglioramento in quasi tutte le attività di punteggio della scala motoria e cognitiva somministrate. Ci si aspettava inoltre: (1) un incremento del livello di attenzione del gruppo sottoposto ad ATR ed una concomitante diminuzione delle stereotipie grazie agli interventi dei terapisti a distanza; (2) un miglioramento nell'area dei comportamenti di base-prerequisiti, l'area neuropsicologica, l'area cognitiva di base, l'area cognitiva avanzata, l'area di comunicazione, l'area emotiva, l'area fine e grosso motoria, l'area delle autonomie di vita; (3) che tali miglioramenti generali avrebbero avuto un impatto anche sulle scale globali che misurano il livello di gravità della malattia e il livello di capacità funzionali.

4.2 Metodo

4.2.1 Partecipanti

Per questo studio sono state reclutate dall'Associazione Italiana Rett, un totale di 20 ragazze e donne con diagnosi di RTT, che vanno dai 4 ai 31 anni (Media: 12,50; IQR: 9,50-17,25). Tutti i partecipanti sono nati in matrimoni non consanguinei; sono state effettuate vaccinazioni regolari; alla nascita, il peso e l'altezza erano normali. I pazienti con RTT sono stati classificati come appartenenti al terzo stadio clinico III (caratterizzato da prominente aprassia/disprassia della mano, capacità di deambulazione apparentemente conservata e una certa capacità comunicativa, principalmente riferita al contatto visivo) o al IV stadio (degrado motorio tardivo, con perdita progressiva della capacità di deambulazione), secondo i criteri per la classica RTT di Hagberg (1985). Tutti i partecipanti presentavano stereotipi delle mani pervasive. Tutti hanno frequentato scuole o centri socio-educativi. Uno psicologo ha

effettuato una valutazione generale utilizzando la Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) (Sparrow et al., 1989) e la Rett Assessment Rating Scale (RARS) (Fabio et al., 2005; Vignoli et al., 2010). La tabella 1 mostra le caratteristiche dei gruppi.

Tab. 1. Caratteristiche dei partecipanti.

Partecipanti	Nome	Stadio Clinico	Età	Mutazione Mecp2	Livello di gravità (RARS)	Livello di funzionamento (VABS)
ATR						
1	L.G	IV	25	T158M	75,5	75
2	L.A	IV	25	T158M	75,5	75
3	D.D	IV	31	R306C	75	90
4	C.A	III	5	T158M	58	84
5	A.C	III	5	----	71	71
6	C.L	III	4	P152R	69,5	109
7	F.D	IV	18	T158M	64	136
8	S.M	III	14	T158M	62	91
9	D.F	IV	25	R255X	64	111
10	C.M	III	7	C965C	65,5	104
11	S.D	IV	15	P133C	72	151
12	B.C	III	5	R255X	81,5	85
13	S.A	III	10	C965C	70	108
14	B.G	III	24	P152R	63,5	74
15	G.L	IV	10	R255X	64,5	84
16	S.L	IV	9	T158M	67,5	78
18	B.A	III	10	P152R	75	98
19	P.V	III	8	----	66,5	69
20	L.M	III	9	C965C	58	80

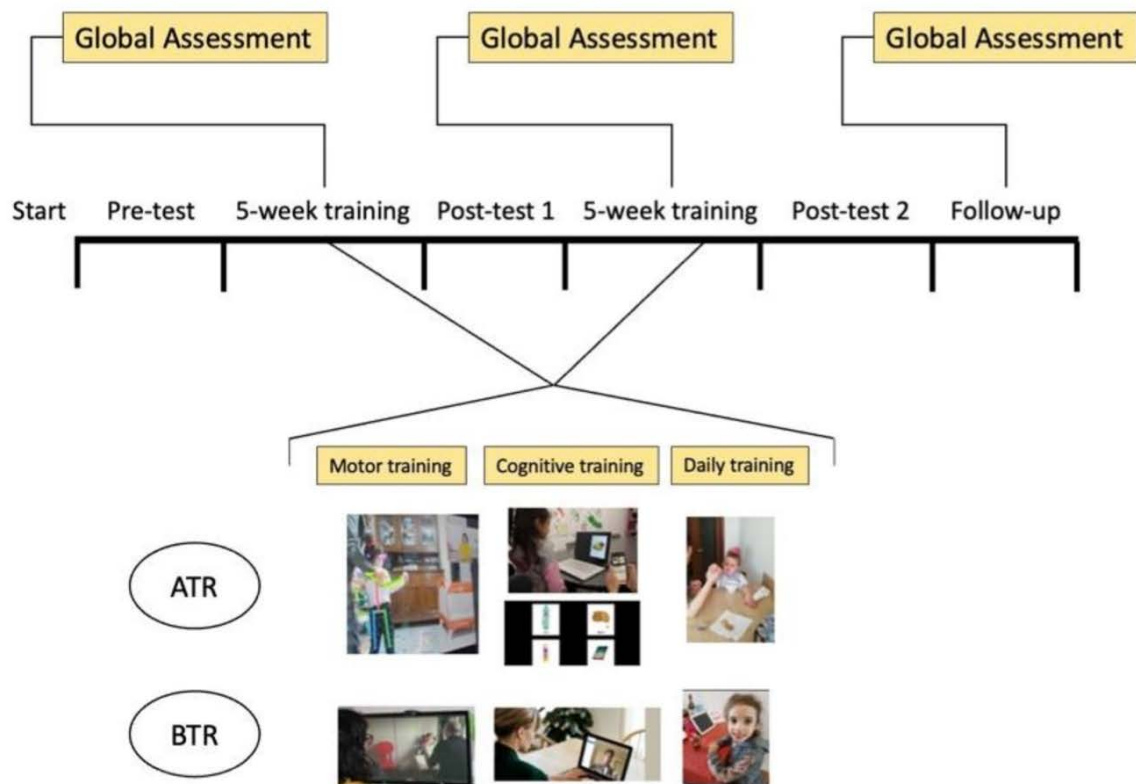
Nella maggior parte dei partecipanti è stata osservata la mutazione Mecp2; nello specifico: il 40% presentava la mutazione T158M, il 20% presentava P322L, il 15% presentava R255X e il 15% presentava P152R; per il 10%, non è stato possibile specificare il tipo di mutazione del gene Mecp2. Rispetto ai criteri di ammissibilità dei partecipanti con sindrome di Rett, i soggetti dovevano essere in grado di rimanere seduti per osservare gli stimoli presentati in modo indipendente o con un sostegno limitato. I criteri di esclusione si riferiscono a pazienti con mutazioni genetiche FOXP1 e CDKL5.

I partecipanti sono stati appaiati per età, livello di gravità della malattia e livello di capacità funzionale e assegnati in modo casuale ai gruppi di riabilitazione ATR e BTR. È stato inoltre chiesto ai neuropsichiatri di riferimento di ogni paziente di dare un giudizio medico di gravità in base alle caratteristiche tipiche della sindrome (epilessia, sbalzi d'umore, convulsioni, aerofagia, scoliosi). Il livello di gravità variava da 5 (gravità lieve) a 20 (gravità grave). L'indice di gravità medio sulle caratteristiche tipiche della sindrome era 9.

4.2.2 Il Disegno sperimentale

In questo studio è stato utilizzato un disegno pre-test, post-test 1 e post-test 2 entro due gruppi: il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale (Figura 1).

Fig. 1. Disegno sperimentale nelle sue diverse fasi.



Il primo gruppo ha ricevuto valutazione e trattamento con l'uso di BTR (una semplice piattaforma Skype online), mentre il secondo ha ricevuto valutazione e trattamento con l'uso di un sistema ATR dotato di strumenti avanzati per acquisire dati, un sistema di puntamento oculare e uno scheletro del paziente ricostruito che è stato sovrapposto all'immagine del paziente nel video. Nella fase di pre-test, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un assessment cognitivo per valutare l'attenzione, l'intensità delle stereotipie, il numero di aiuti forniti e il funzionamento globale prima del trattamento (empowerment cognitivo): dieci dei pazienti sono stati valutati con il tradizionale sistema online e dieci con il sistema ATR. La differenza fra il sistema BTR e il sistema ATR era principalmente dovuta al maggior controllo e feedback che sia lo sperimentatore che il caregiver che affiancava la partecipante aveva nel momento in cui svolgeva sia l'assessment che l'intervento (ad es. la possibilità di visionare dove la bambina guardava oppure di vedere lo scheletro inerente al

movimento) mentre dal lato utente le partecipanti non sperimentavano alcuna differenza nell'usufruire dei due sistemi.

Questa stessa valutazione è stata ripetuta una volta dopo il trattamento (post-test 1); dopo 5 settimane e una volta a 10 settimane dopo la conclusione del trattamento (post-test 2). I punteggi ottenuti nella fase pre-test sono stati confrontati con quelli osservati nella fase di valutazione post-test 1 e post-test 2, per valutare gli effetti dell'intervento nel gruppo di controllo e nel gruppo sperimentale. E' stata inoltre applicata una valutazione in doppio cieco per evitare pregiudizi personali. Un investigatore indipendente in cieco ha quindi registrato tutti i risultati dello studio nelle tre fasi (la kappa di Cohen era sempre superiore a 0,86).

4.2.3 Misure

Come già evidenziato, durante tutte le fasi A di questo studio è stata effettuata una valutazione cognitiva in cui è stata misurata la durata dell'attenzione, l'intensità delle stereotipie, e sono state somministrate la Global Functioning Rett Scale (Hagberg et al., 1985), le Scale Vineland (Sparrow et al., 1989) e la scala RARS (Fabio et al., 2005) a tutti i partecipanti in entrambi i gruppi. Il gruppo di controllo è stato sottoposto alla BTR, mentre il gruppo sperimentale all'ATR.

4.2.3.1 Attenzione

La misurazione dei tempi di attenzione ha avuto luogo iniziando a contare il numero di secondi di attenzione selettiva da quando il paziente guardava l'oggetto richiesto dall'educatore fino a quando distoglieva lo sguardo dall'oggetto e lo spostava sull'ambiente. Al partecipante è stato chiesto di guardare un'immagine di un oggetto (cibo, oggetti familiari o animali) che è stato presentato su uno schermo del computer senza eye-tracking per il gruppo di controllo e con eye-tracking per il gruppo sperimentale. Il parametro di misura preso in considerazione è stato la durata

in secondi di quanto il partecipante ha guardato correttamente gli stimoli indicati dal terapeuta.

4.2.3.2 Intensità delle stereotipie

Questi dati sono stati raccolti durante una sessione di osservazione preliminare libera e non strutturata della durata di 5 minuti che è stata registrata in video con una videocamera. I terapisti hanno codificato i dati riguardanti la presenza di stereotipie; hanno contato il numero di stereotipie durante l'intervallo di 5 minuti e ne hanno registrato la tipologia.

4.2.3.3 Valutazione globale

Per la valutazione globale sono state utilizzate la seconda edizione delle Vineland Adaptive Behavior Scales-Interview (VABS) e le Rett Assessment Rating Scales (RARS). Le VABS sono suddivise in quattro domini: comunicazione, vita quotidiana, socializzazione e capacità motorie. L'intervistatore poneva domande generali sul funzionamento del paziente in ogni dominio e utilizzava le risposte per valutare il partecipante su ogni elemento di comportamento critico (2: sempre presente, 1: a volte presente, 0: raramente o mai presente). I colloqui tipici richiedono circa un'ora. Un punteggio totale viene calcolato sommando le valutazioni individuali per ogni scala, denominate punteggi compositi di Vineland.

L'affidabilità del VABS è stata stabilita come segue: metà frazionata, 0.73–0.93 per il dominio della comunicazione, 0.83–0.92 per le abilità di vita quotidiana, 0.78–0.94 per la socializzazione, 0.70–0.95 per le capacità motorie, 0.84–0.98 per il composito di comportamento adattivo e 0.77–0.88 per il comportamento. I coefficienti di affidabilità dell'intervistatore per l'indagine e le forme espanse variavano da 0,62 a 0,75. L'errore standard di misurazione variava da 3,4 a 8,2 nei quattro domini e da 2,2 a 4,9 per il Adaptive Behavior Composite, sul modulo di indagine.

La scala RARS è una scala standardizzata utilizzata per valutare i pazienti con RTT. È organizzata in sette domini: cognitivo, sensoriale, motorio, emotivo, autonomia, caratteristiche tipiche della malattia e comportamento. Le caratteristiche tipiche della malattia e dei domini comportamentali misurano le seguenti caratteristiche: sbalzi d'umore, convulsioni, dispnea, iperattività, ansia, aggressività, bruxismo, crisi oculologiche, epilessia, aerofagia, tensione muscolare e preferenze alimentari. Un totale di 31 elementi è stato generato come indicativo del profilo di RTT. Ogni elemento è dotato di un breve glossario che ne spiega il significato in poche parole. Ogni elemento è valutato su una scala di 4 punti, dove 1 = entro i limiti normali, 2 = anomalia non frequente o bassa, 3 = anomalia frequente o medio-alta e 4 = anomalia forte. Sono possibili valutazioni intermedie; ad esempio, una risposta tra 2 e 3 punti è valutata come 2,5. Per ogni elemento, il valutatore cerchia il numero corrispondente alla migliore descrizione del paziente. Dopo che un paziente è stato valutato su tutte le 31 voci, un punteggio totale viene calcolato sommando le valutazioni individuali. Questo punteggio totale consente al valutatore di identificare il livello di gravità della RTT, concettualizzato come un continuum che va dai sintomi lievi ai deficit gravi (Mild = 0-55; Moderato = 56-81; Grave = > 81).

La standardizzazione delle scale RARS è stata effettuata tramite una procedura che ha coinvolto un campione di 220 pazienti con RTT, dimostrando che lo strumento è statisticamente valido e affidabile. Più precisamente, sono state calcolate le analisi della distribuzione normale dei punteggi e i punteggi medi della scala erano simili alla mediana e alla modalità. I valori di inclinazione e kurtosi, calcolati per la distribuzione del punteggio totale, erano rispettivamente di 0,110 e 0,352. La distribuzione è risultata normale. L'alfa di Cronbach viene utilizzato per determinare la coerenza interna per l'intera scala e le sottoscale. L'alfa totale era 0,912 e la coerenza interna delle sottoscale è alta (da 0,811 a 0,934). La GAIRS è una check-list

globale per la valutazione degli dei soggetti con sindrome di Rett ; attraverso un'analisi globale, fornisce una panoramica delle diverse aree ed è destinato all'analisi funzionale delle capacità complessive del paziente. La check-list GAIRS è composta da 10 macro-aree: comportamento di base o prerequisito, abilità neuropsicologiche, concetti cognitivi di base, concetti cognitivi avanzati, capacità comunicative, abilità emotive-affettive, abilità motorie della mano, abilità grafomotorie, abilità motorie globali e livello di autonomia nella vita quotidiana.

Per ogni area vengono valutate diverse abilità sequenziali, strutturate gerarchicamente. Vengono valutate un totale di 85 competenze. Ogni abilità ha un punteggio numerico che va da 1 a 5, dove 1 è il livello minimo di capacità e 5 è il livello massimo di capacità per eseguire un'attività specifica. Di seguito, presentiamo alcuni esempi. Nell'area del comportamento di base, la prima abilità che viene valutata è il contatto visivo spontaneo. Il punteggio di questa abilità è: 1 se il bambino non è in grado di stabilire un contatto visivo spontaneo, 2 se il bambino può stabilire un contatto visivo spontaneo 2/3 volte su 10, 3 se il bambino può stabilire un contatto visivo spontaneo 4/6 volte su 10, 4 se il bambino può stabilire un contatto visivo spontaneo 7/8 volte su 10 e 5 se il bambino stabilisce sempre un contatto invece, la sesta abilità che viene studiata nell'area del motore della mano è la capacità di afferrare e il punteggio è: 1 se il bambino non può afferrare un oggetto sul tavolo, 2 se il bambino può afferrare un oggetto da 5 cm con impugnatura a cubito palmare, 3 se il bambino può afferrare un oggetto da 5 cm con impugnatura palmare.

4.2.4 La stazione locale

L'hardware della workstation locale era composto da un laptop con una piattaforma Skype installata per il BTR; per l'ATR, è stato utilizzato un laptop dotato di un eye-tracker, una webcam, una telecamera 3D e un auricolare con un sistema BTR installato, come descritto di seguito.

4.2.5 L'architettura tecnologica

Il sistema ATR è composto da due tipi di workstation, ovvero una workstation locale e una workstation remota. La postazione di lavoro locale è destinata ad essere utilizzata dal paziente, mentre quella remota si trova in un centro di assistenza specializzato; attraverso la postazione di lavoro locale, il paziente e il caregiver si connettono con specialisti per una sessione di riabilitazione cognitiva o fisica. Vale la pena notare che, per i soggetti affetti da RTT, il paziente non è mai solo ma sempre accompagnato da un caregiver (con diversi livelli di abilità, che vanno dai genitori ai terapeuti). La piattaforma software è un'applicazione web che sfrutta l'APP CISCO Webex per la connessione di rete e lo streaming video. Le seguenti sezioni discutono i principali componenti della piattaforma.

4.2.6 Il Software di teleriabilitazione

Le esigenze speciali dei pazienti affetti da sindrome di Rett e di altri con caratteristiche simili richiedono approcci e strumenti molto specifici.; di conseguenza, abbiamo progettato e implementato un'architettura ad hoc per gestire le sessioni TR e per memorizzare e analizzare i dati acquisiti su misura per le esigenze dei soggetti con RTT, sfruttando tutte le conoscenze acquisite con AIRETT dopo anni di esperienza nell'uso di nuove tecnologie sia per la riabilitazione cognitiva che fisica. La caratteristica principale del software è che non interferisce con gli strumenti ordinari che il paziente utilizza nelle sue attività quotidiane di riabilitazione; inoltre, un caregiver può essere supervisionato e formato da uno specialista presente in remoto durante le sessioni di riabilitazione.

Più specificamente, il sistema ATR è dotato di supporto per il eye-tracking, in modo che il terapeuta possa monitorare come il paziente interagisce con il sistema durante una sessione cognitiva. Nel contesto della riabilitazione motoria, durante le

sessioni, i movimenti del paziente non sono gli unici video registrati, ma c'è anche una ricostruzione 3D che viene mappata in tempo reale, applicando tecniche di visione artificiale e intelligenza artificiale (AI). Il terapista può quindi vedere lo scheletro del paziente ricostruito sovrapposto all'immagine del paziente nel flusso video e può persino annotare se i dati acquisiti durante la sessione possono essere considerati validi o meno. I dati dello scheletro vengono quindi utilizzati per osservare meglio la posa complessiva del paziente e gli angoli tra le ossa vicino alle articolazioni, dando una misura oggettiva dei miglioramenti nei movimenti del paziente; inoltre, è stato previsto di applicare tecniche di apprendimento automatico e di analisi avanzate ai dati acquisiti per fornire supporto decisionale allo specialista quando la quantità di dati è adeguata a tale scopo (Nucita et al., 2013).

4.3 Procedura

Questo studio è durato dal 1° febbraio a metà giugno 2021. I dati sono stati registrati secondo le seguenti fasi: fase pre-test; potenziamento cognitivo e motorio; fase post-test 1 (dopo 5 settimane); empowerment cognitivo e motorio; e fase post-test 2 (dopo 10 settimane). Nella fase di pre-test i professionisti del centro AIRETT hanno contattato la famiglia per telefono per accertarsi della loro disponibilità alla somministrazione della valutazione tramite la GAIRS e a tutte le procedure di TR. I genitori sono stati poi invitati a partecipare ad una sessione on line in cui hanno completato la scala RARS (che consente di identificare la gravità dei pazienti con sindrome di Rett) e le Vineland per identificare le caratteristiche comportamentali.

Dopo queste sessioni, è stata somministrata la GAIRS da tutti i professionisti del Centro AIRETT (un medico, un logopedista e uno psicologo). Tutti i professionisti avevano una formazione speciale certificata nella sindrome di Rett. Alcuni punteggi di abilità che non possono essere assegnati direttamente durante la

valutazione, come la capacità di andare in bagno, sono stati valutati attraverso video o interviste con i genitori. Ogni abilità è stata richiesta dieci volte, ma se il partecipante ha dato le prime 3 risposte corrette, l'abilità è stata considerata acquisita; allo stesso modo, se il partecipante ha dato le prime 3 risposte sbagliate, l'abilità è stata considerata non acquisita. Il tempo totale di somministrazione era di circa 4 ore (intervallo da 3 a 7) ma per i pazienti più gravemente colpiti, era necessario dividere la somministrazione della lista di controllo in più sessioni (2 o 3).

Successivamente, il terapeuta ha contattato sia le famiglie del gruppo di controllo che quelle del gruppo sperimentale per la valutazione dei tempi di attenzione e della tipologie e dell'intensità delle stereotipie, attraverso i due diversi sistemi BTR e ATR.

Tutti gli operatori sanitari e i terapeuti coinvolti hanno precedentemente ricevuto una formazione specifica sull'uso dei sistemi BTR e ATR da parte degli specialisti del team AIRETT. Durante tutte le fasi di empowerment cognitivo, uno specialista del Centro AIRETT ha contattato le famiglie del gruppo di controllo e le famiglie del gruppo sperimentale per condurre una sessione di training cognitivo e motorio.

Le famiglie di entrambi i gruppi hanno condotto la sessione di terapia tre volte alla settimana con lo specialista che ha raccolto dati sulle prestazioni dei partecipanti coinvolti. Ogni sessione è durata un'ora o un'ora e mezza per 30 sessioni in totale.

Una sessione di allenamento cognitivo consisteva nello svolgimento di alcuni compiti di discriminazione cognitiva. La scelta dei compiti dipendeva dal livello del partecipante misurato attraverso la GAIRS. Gli stimoli cognitivi corrispondevano ad oggetti concreti o immagini di oggetti (cibo, animali, giocattoli e oggetti familiari) che venivano presentati con un'immagine distraente in ordine casuale destra-sinistra

in una presentazione PowerPoint. Al partecipante è stato chiesto di guardare lo stimolo target, ad esempio una mela. Ogni compito comportava tre ripetizioni degli stimoli target. Il criterio che permetteva di procedere alla fase successiva era sempre lo stesso: tre risposte corrette (con contatto visivo) per tre sessioni di trattamento consecutive.

Una sessione di training motorio consisteva in alcuni esercizi motori globali e/o fini. Ogni compito è stato scelto dal livello del partecipante che è stato misurato attraverso la GAIRS. Gli esercizi potevano essere un movimento passivo per potenziare la gamma di movimento dell'articolazione principale o delle abilità motorie, come toccare un bersaglio o camminare in uno spazio aperto. Nella valutazione motoria, il punteggio dipende (a) dal numero di volte in cui i partecipanti hanno eseguito correttamente l'esercizio, ad esempio nella coordinazione mano-occhio durante le attività motorie, il punteggio passava da 1, la partecipante non guarda mai la mano durante le 5 attività motorie, a 5, guarda sempre le mani durante le attività motorie; (b) sul tipo di movimento effettuato. Durante una sessione di TR, il software consente al caregiver locale di effettuare una videochiamata a uno specialista remoto. Una volta avviata la videochiamata, il software acquisisce flussi video dallo schermo del portatile, dalla webcam del portatile, da una webcam esterna e dai dati dall'eye-tracker. Il caregiver locale inizia una sessione di riabilitazione cognitiva con un software di riabilitazione specificamente su misura per i pazienti Rett. Durante la sessione, il paziente è sempre in contatto audio con lo specialista remoto, che segue ciò che sta accadendo attraverso lo schermo condiviso e i video. Lo specialista può anche vedere le interazioni del paziente, cioè lo sguardo del paziente sullo schermo. Quindi, grazie a questa impostazione e ai dati acquisiti, lo specialista può monitorare come il paziente e il caregiver interagiscono (da vista anteriore e laterale) e come il paziente interagisce con il software di riabilitazione

(attraverso il puntatore eye-tracker sullo schermo). Ai genitori è stato suggerito di ripetere ogni nuovo apprendimento relativo all'allenamento motorio e cognitivo nelle situazioni di vita (allenamento quotidiano).

Dopo la fine della sessione, la videochiamata viene terminata e i dati acquisiti vengono memorizzati localmente e condivisi tra gli operatori sanitari e i terapeuti attraverso un sistema cloud di archiviazione. È importante sottolineare che lo specialista remoto può avviare e interrompere la registrazione di video durante le sessioni e annotare il testo da solo, semplicemente interagendo con il sistema e senza distrarre il caregiver e/o il paziente locale.

Una sessione di TR motoria può essere avviata tramite videochiamata a uno specialista remoto, come per la riabilitazione cognitiva. In questo caso, tuttavia, non vi è alcuna interazione tra il paziente e la postazione di lavoro locale. La postazione di lavoro locale viene utilizzata solo per acquisire dati e per consentire al caregiver e allo specialista di comunicare. Nel contesto della riabilitazione motoria, il nuovo contributo del nostro approccio è che durante la sessione i movimenti del paziente non sono stati solo registrati in video, ma anche ricostruiti e mappati in 3D in tempo reale. Nella fase post-test, tutti i partecipanti sono stati rivalutati dopo 5 settimane e sono stati stabiliti nuovi obiettivi cognitivi e motori. Infine, sono stati rivalutati dopo più di 5 settimane (post-test 2).

4.4 Analisi statistica

I dati di ciascuna sottoscala delle GAIRS sono stati ottenuti tramite procedure standardizzate e la media degli elementi per ciascun paziente è stata calcolata per le sottoscale, che vanno da 1 a 5 (con punteggi più alti che indicano che i pazienti hanno raggiunto le prestazioni di padronanza per quella sottoscala). Il punteggio totale del GAIRS è stato calcolato in base alla media di tutte le aree.

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando IBM SPSS Statistics, versione 24 (IBM, Armonk, NY, USA). Un modello misto ANCOVA per misure ripetute è stato applicato con un tempo di fattore ripetuto (T0–prima della linea di base pre-intervento, T1-5 settimane, post-test 1, T2-10 settimane, post-test 2), un gruppo di fattori (ATR sperimentale, BTR di controllo) e RARS (gravità della malattia a T0) come covariato. Ciascuno dei parametri misurati erano le variabili dipendenti. Una correzione di Bonferroni è stata applicata per confronti multipli. Il livello alfa è stato impostato su $p < 0,05$ per tutti i test statistici. In caso di effetti significativi, è stata riportata la dimensione dell'effetto del test. Le dimensioni degli effetti sono state calcolate e classificate in base al quadrato eta η^2 (Fischer et al., 1973).

4.5. Risultati

I risultati sono prima discussi con riferimento al livello di attenzione e intensità delle stereotipie e degli interventi degli specialisti; in secondo luogo, vengono analizzati con riferimento a ciascuna sottoscala delle GAIRS e al totale delle GAIRS; infine, viene analizzato l'impatto sulle scale generali di RARS e VABS.

La tabella 2 riassume le medie e la SD (deviazione standard) dell'attenzione, l'intensità degli stereotipie e gli interventi del formatore ai tre tempi di valutazione e i risultati dell'interazione ANCOVA gruppo per fase dopo aver controllato gli effetti dei RARS covariati. Abbiamo usato un modello misto ANCOVA per misure ripetute con un disegno fattoriale misto a misure ripetute in cui la variabile within subject è rappresentata dalle Fasi (T0 –base-line pre-intervento, T1 – controllo a 5 settimane, post-test 1, T2 – controllo a 10 settimane, controllo a 3 mesi post-test 2), la variabile between subject è il gruppo (sperimentale, di controllo) e i punteggi alla RARS sono stati assunti come covariata.

Tab. 2. Media e deviazione standard dei tempi di attenzione, intensità delle stereotipie e interventi dei terapisti.

	Pre-test	Post-test1	Post-test 2
<i>Tempi di attenzione</i>			
ATR Gruppo	11.36 (7.88)	18.82 (8.74)	29.64 (8.64)
BTR Gruppo	12.17 (7.33)	16.67 (7.37)	19.17 (4.92)
<i>Intensità degli aiuti</i>			
ATR Gruppo	21,91 (4.46)	10.09 (3.86)	8.64(4.93)
BTR Gruppo	22.50 (7.58)	18.83 (9.40)	16.83 (7.78)
<i>Intensità delle stereotipie</i>			
ATR Gruppo	2.64 (1.12)	2.91 (1.04)	3.00 (1.00)
BTR Gruppo	2.87 (1.11)	2.43 (0.98)	2.86 (1.07)

Con riferimento all'attenzione, sia il fattore fase che l'interazione fase X gruppo ha mostrato effetti significativi (rispettivamente, $F(2, 46) = 3,68$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,09$ e $F(2, 46) = 8,91$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 1,11$); con riferimento agli interventi del terapeuta l'interazione Gruppo x fase ha mostrato effetti significativi $F(2, 46) = 7,48$, $p < 0,00$, $\eta^2 = 1,03$. Con riferimento all'intensità delle stereotipie (numero di stereotipie che sono stati registrati in 5 minuti), rispetto al pre-test, ci sono state differenze statisticamente significative nel post-test 1 e post-test 2 (rispettivamente, $p < 0,001$; $p < 0,001$); infine, con riferimento agli interventi del trainer (il numero di ausili o contenimento in 5 minuti), rispetto al pre-test, ci sono state differenze significative nel post-test 1 e nel post-test 2 (rispettivamente, $p < 0.001$; $p < 0.001$). Questi risultati suggeriscono che i pazienti con RTT hanno mostrato una tendenza a migliorare l'attenzione selettiva nel tempo con concomitanti diminuzioni di stereotipie in entrambi i gruppi.

Con riferimento ai punteggi della GAIRS (Tabella 3), anche in questo caso è stato applicato un modello misto ANCOVA per misure ripetute con un disegno fattoriale misto a misure ripetute in cui la variabile within subject è rappresentata dalle Fasi (T0 –base-line pre-intervento, T1 – controllo a 5 settimane, post-test 1, T2 – controllo a 10 settimane, controllo a 3 mesi post-test 2), la variabile between subject è il gruppo (sperimentale, di controllo) e i punteggi alla RARS sono stati assunti come covariata

Tab. 3. Media e deviazione standard nelle aree della GAIRS.

	Pre-test	Post-test 1	Post-test 2	p-Value		
				Pre- Post1	Pre- Post2	Post1- Post2
<i>Area dei prerequisiti di base</i>						
ATR Gruppo	3.58 (0.47)	4.06 (0.42)	4.24 (0.27)	p<.002	p<.001	p<.005
BTR Gruppo	3.47 (0.59)	3.72 (0.53)	3.92 (0.41)	p<.01	p<.001	p<.01
<i>Area Neuropsicologica</i>						
ATR Gruppo	1,90 (0.28)	2,45(0.40)	2,86 (0.50)	p<.003	p<.001	p<.005
BTR Gruppo	1,72 (0.48)	2,05(0.55)	2,29 (0.66)	p<.003	p<.001	p<.01
<i>Area Cognitiva di Base</i>						
ATR Gruppo	2.29 (0.84)	2.79 (0.74)	3.22 (0.74)	p<.01	p<.001	p<.003
BTR Gruppo	2.06 (0.92)	2.45 (0.88)	2.79 (0.88)	p<.008	p<.001	p<.005
<i>Area Cognitiva Avanzata</i>						
ATR Gruppo	1.00 (0.00)	1.01 (0.03)	1.03 (0.07)	p<.34	p<.45	p<.56
BTR Gruppo	1.08 (0.18)	1.10 (0.17)	1.15 (0.17)	p<.23	p<.24	p<.18
<i>Area Comunicazione</i>						
ATR Gruppo	2.16 (0.44)	2.60 (0.37)	2.81 (0.35)	p<.004	p<.001	p<.005
BTR Gruppo	1.87 (0.59)	2.23 (0.69)	2.37 (0.79)	p<.007	p<.001	p<.008
<i>Area Emozioni</i>						
ATR Gruppo	2.88 (0.58)	3.38 (0.74)	3.66 (0.76)	p<.008	p<.001	p<.006

BTR Gruppo	2.92 (0.74)	3.25 (0.82)	3.42 (0.75)	p<.001	p<.001	p<.001
<i>Area Fino-motoria</i>						
ATR Gruppo	2.82 (0.67)	3.27 (0.83)	3.52 (0.78)	p<.008	p<.002	p<.006
BTR Gruppo	2.87 (0.56)	3.20(0.52)	3.41 (0.61)	p<.007	p<.004	p<.003
<i>Area Grafo-motoria</i>						
ATR Gruppo	1.36 (0.41)	1.55 (0.56)	1.58 (0.56)	p<.05	p<.01	p<.34
BTR Gruppo	1.24 (0.37)	1.38 (0.36)	1.48 (0.57)	p<.07	p<.08	p<.09
<i>Area Motoria Globale</i>						
ATR Gruppo	2.61 (0.32)	2.85 (0.32)	2.94 (0.32)	p<.008	p<.003	p<.06
BTR Gruppo	3.01 (0.40)	3.19 (0.30)	3.26 (0.29)	p<.01	p<.01	p<.14
<i>Area delle Autonomie nella vita quotidiana</i>						
ATR Gruppo	2.37 (0.41)	2.42 (0.38)	2.47 (0.39)	p<.05	p<.05	p<.25
BTR Gruppo	2.10 (0.70)	2.15 (0.74)	2.17 (0.77)	p<.12	p<.11	p<.34
<i>Punteggio Totale GAIRS</i>						
ATR Gruppo	2.29 (0.23)	2.66 (0.27)	2.84 (0.26)	p<.001	p<.001	p<.001
BTR Gruppo	2.30 (0.44)	2.51 (0.44)	2.67 (0.49)	p<.001	p<.001	p<.001

Per quanto riguarda l'area dei prerequisiti, il fattore Fase è significativo, $F(2, 46) = 5,59$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 1.05$. L'interazione gruppi X fasi non ha mostrato alcun effetto significativo, il che significa che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente le loro prestazioni nell'area del comportamento di base, che è caratterizzata da comportamenti prerequisiti per l'apprendimento e la comunicazione.

Con riferimento all'area neuropsicologica, il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 4,37$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,99$. L'interazione fase X gruppo non ha mostrato effetti significativi, ciò indica che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato le prestazioni nell'area neuropsicologica, tali abilità sono necessarie nell'acquisizione della conoscenza, nella manipolazione delle informazioni

e nel ragionamento. Per quanto riguarda l'area cognitiva di base, il fattore Fase ha mostrato effetti significativi, $F(2, 46) = 39,04$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,88$. L'interazione Gruppo X Fase non ha mostrato alcun effetto significativo, il che indica che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato le prestazioni nell'area cognitiva di base, che è caratterizzata dai concetti cognitivi di base che consentono la comprensione della realtà (concetti spaziali, concetti topologici, ecc.).

Per quanto riguarda l'area cognitiva avanzata, né il fattore Fase né l'interazione hanno mostrato effetti significativi; questo risultato può essere dovuto al fatto che non tutti i pazienti con sindrome di Rett possono avere accesso a quest'area poiché l'area cognitiva di base non è stata raggiunta. In realtà, quest'area valuta i concetti di apprendimento scolastico che includono le sotto-aree della scrittura e della matematica. Per quanto riguarda l'area di comunicazione, il fattore Fase ha mostrato effetti significativi, $F(2, 46) = 8,99$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 1,23$. L'interazione Fase X gruppo non ha mostrato alcun effetto significativo, il che indica che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato le prestazioni nell'area di comunicazione, che valuta lo sviluppo di qualsiasi tipo.

Per quanto riguarda l'area dei prerequisiti, il fattore Fase è significativo, $F(2, 46) = 5,59$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 1,05$. L'interazione gruppo X fase non ha mostrato alcun effetto significativo, il che indica che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente le loro prestazioni nell'area dei comportamenti di base, che è caratterizzata da comportamenti prerequisiti per l'apprendimento e la comunicazione.

Con riferimento all'area neuropsicologica, il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 4,37$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,99$. L'interazione della fase del gruppo X non ha mostrato alcun effetto significativo, il che mostra che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato le prestazioni nell'area neuropsicologica, che è

caratteristica delle abilità che sono necessarie nell'acquisizione della conoscenza, nella manipolazione delle informazioni e nel ragionamento. Per quanto riguarda l'area cognitiva di base, il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 39,04$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,88$. L'interazione Gruppo X Fase non ha mostrato alcun effetto significativo, il che significa che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente le prestazioni nell'area cognitiva di base, che è caratterizzata dai concetti cognitivi di base che consentono la comprensione della realtà (concetti spaziali, concetti topologici, ecc.).

Per quanto riguarda l'area cognitiva avanzata, né il fattore Fase né l'interazione hanno mostrato effetti significativi; questo risultato può essere dovuto al fatto che non tutti i pazienti con sindrome di Rett possono avere accesso a quest'area poiché l'area cognitiva di base non è stata raggiunta. In realtà, quest'area valuta i concetti di apprendimento scolastico che includono le sotto-aree della scrittura e della matematica. Per quanto riguarda l'area di comunicazione, il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 8,99$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 1,23$. L'interazione Fase del gruppo X non ha mostrato alcun effetto significativo, il che significa che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente le prestazioni nell'area di comunicazione, che valuta lo sviluppo di qualsiasi tipo di linguaggio misurando le risposte ai suoni e al linguaggio ambientali, nonché la produzione di suoni e parole. Con riferimento all'area emotiva, il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 4,06$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,88$. L'interazione Gruppo X Fase non ha mostrato alcun effetto significativo, il che significa che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente le loro prestazioni nell'area emotiva, che valuta le capacità di una persona di identificare le emozioni ed esprimere le emozioni. Con riferimento all'area fino-motoria il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 5,70$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,88$. L'interazione Gruppo X Fase non

ha mostrato alcun effetto significativo, il che significa ancora una volta che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente le prestazioni nell'area fino-motoria, che valuta la capacità di effettuare movimenti utilizzando i muscoli delle mani e dei polsi.

Per quanto riguarda l'area grafomotoria, né la fase del fattore né l'interazione hanno mostrato un effetto significativo, ciò potrebbe essere dovuto al fatto che non tutti i pazienti con sindrome di Rett possono avere accesso a quest'area in quanto valuta le capacità motorie fini che incorporano abilità grafomotorie (GS) che, a loro volta, comportano la forza e il controllo dei muscoli delle dita.

Per quanto riguarda l'area motoria globale, il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 4,33$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,93$. L'interazione Gruppo X Fase non ha mostrato alcun effetto significativo, il che significa che i partecipanti di entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente le loro prestazioni nell'area motoria globale, che valuta le abilità motorie grossolane che sono importanti per una postura eretta, camminare e correre.

Per quanto riguarda l'autonomia nell'area della vita quotidiana, né il fattore Fase né l'interazione mostrano un effetto significativo, per alcuni pazienti con sindrome di Rett è troppo difficile raggiungere un comportamento adattivo e di auto-aiuto a casa, così come un comportamento sociale che si sviluppa attraverso le prime interazioni adulto-bambino e quindi il livello di autonomia nella prassi della vita quotidiana.

Con riferimento al punteggio totale della GAIRS, il fattore Fase ha mostrato un effetto significativo, $F(2, 46) = 6,87$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,88$. L'interazione Gruppo X Fase ha mostrato un effetto significativo $F(2, 46) = 9,87$, $p < .001$, $\eta^2 = 1,11$, il che

indica che i partecipanti al gruppo sperimentale hanno migliorato significativamente le loro prestazioni in tutte le aree più del gruppo di controllo.

Con riferimento ai punteggi totali VABS e RARS, la tabella 4 mostra che i punteggi al pre-test erano significativamente diversi rispetto a quelli post-test 1 e post-test 2 ($p < 0,001$). Solo il fattore fase ha mostrato effetti significativi (VABS, $F(2, 46) = 9,87$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 1,01$; RARS, $F(2, 46) = 5,99$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,94$). Questi risultati indicano un aumento del funzionamento globale nelle tre fasi del trattamento e una diminuzione generale del livello di gravità della RTT.

Tab. 4. Media e deviazione standard relativa ai punteggi ottenuti nelle scale VINELAND e RARS.

	Pre-test	Post-test 1	Post-test 2
<i>Vinelad Score</i>			
ATR Gruppo	98.70 (26.95)	102.50 (25.23)	105.60 (26.30)
BTR Gruppo	95.25 (4.57)	97.25 (7.50)	95.24 (6.44)
<i>RARS Score</i>			
ATR Gruppo	67.70 (5.90)	65.75 (6.58)	64.60(5.80)
BTR Gruppo	67.00 (8.80)	66.30 (9.10)	65.90 (9.70)

4.6 Discussione

La teleriabilitazione (TR) fornisce servizi di riabilitazione e terapeutici con il supporto di diverse tecnologie. Per quanto riguarda il campo dei disturbi dello sviluppo neurologico (NDD), una recente revisione sistematica ha dimostrato che la TR è uno strumento efficace per migliorare le capacità adattive dei bambini con NDD (Woolf et al., 2016).

Sebbene l'uso di TR per gli NDD sia cresciuto rapidamente, pochi studi utilizzano l'intervento TR per i bambini con sindrome di Rett (RTT).

L'obiettivo principale del presente studio era determinare se l'uso di TR con tecnologia avanzata (ATR) nei pazienti con RTT portava a miglioramenti più elevati nelle funzioni motorie e cognitive rispetto all'uso di TR di base (BTR).

Sia i gruppi ATR che BTR hanno incrementato il tempo di attenzione mentre il numero di interventi educativi e l'intensità delle stereotipie sono diminuite. Per quanto riguarda i risultati delle scale di valutazione globale GAIRS, ancora una volta è stato dimostrato che sia i gruppi ATR che BTR hanno migliorato le loro prestazioni. Poiché entrambi i gruppi hanno beneficiato ugualmente di ATR e BTR, la nostra ipotesi non è confermata. Il sistema avanzato (con eye-tracking e 3D-mapped in real-time) non ha potenziato le prestazioni delle ragazze e delle donne con RTT meglio del sistema di base. Pensiamo che la spiegazione possa essere correlata alla complessità della RTT; i trattamenti per queste ragazze e donne richiedono un team multidisciplinare, con specialisti provenienti da diverse aree - mediche, psicologiche, sociali, educative e occupazionali - e sono diretti verso i sintomi e forniscono supporto in diverse aree della vita quotidiana. Uno dei fattori più importanti nella riabilitazione cognitiva e motoria è l'alta intensità e frequenza del trattamento; per raggiungere obiettivi educativi funzionali, la frequenza è un fattore critico, sia nei gruppi ATR che BTR la frequenza di allenamento era tre volte a settimana. I genitori sono stati anche invitati a seguire la formazione con esercizi pratici come descritto nella sezione della procedura.

A differenza di altri studi condotti negli anni passati, i risultati del miglioramento della riabilitazione sono stati dimostrati anche dalla valutazione clinica utilizzando RARS e Vineland Scales. La scala RARS ha mostrato una riduzione del punteggio più marcata per il gruppo ATR, che equivale a una riduzione della gravità della sindrome e la scala Vineland sottolinea un miglioramento del funzionamento generale dei partecipanti alla fine della formazione. Questi risultati

mostrano una generalizzazione delle competenze che vengono apprese al di fuori del campo puramente riabilitativo, come dimostrato dalle GAIRS (Fabio et al., 2021).

I risultati mostrano che i miglioramenti sono stati progressivi e continui in tutto il progetto, come dimostrato dai risultati in post-test 1 e post-test 2, per i punteggi GAIRS, RARS e Vineland, dove il miglioramento dei parametri è stato più marcato nel post-test 2.

Questi risultati dovrebbero essere interpretati alla luce di una serie di limitazioni. Il presente studio ha coinvolto 20 soggetti, che non è un piccolo gruppo per la RTT, dato che la RTT è una malattia rara; ma è necessaria cautela nell'interpretazione dei risultati per potenziali problemi di generalizzazione; inoltre, non abbiamo usato un gruppo controllo; potrebbe valere la pena avere un gruppo di controllo che è pronto e che, quindi, non richiederebbe formazione. Dato che i tempi di apprendimento nelle disabilità cognitive e motorie sono più lunghi rispetto ai soggetti con sviluppo tipico, è importante impostare un periodo di allenamento più lungo e includere fasi di follow-up per mostrare il mantenimento dei risultati a medio e lungo termine.

4.7 Conclusioni

L'obiettivo principale del presente studio era determinare se l'uso di TR con tecnologia avanzata (ATR) nei pazienti con RTT portasse a miglioramenti maggiori (o almeno uguali) nelle funzioni motorie e cognitive rispetto alla TR di base (BTR).

I risultati hanno indicato che la teleriabilitazione è una modalità efficace di riabilitazione per la sindrome di Rett in quanto consente interventi ad alta intensità e ad alta frequenza, che si è dimostrato il fattore più critico. I risultati non hanno rivelato una differenza sostanziale tra i due gruppi per quanto riguarda le prospettive complessive di riabilitazione che sono state valutate attraverso il GAIRS e il

funzionamento generale dei partecipanti che è stato valutato attraverso RARS e Vineland; tuttavia, è stato osservato un aumento più marcato per il gruppo ATR rispetto al gruppo BTR per i parametri comportamentali con un aumento dell'attenzione sostenuta al compito e i risultati dimostrano un aspetto importante della generalizzazione delle abilità apprese dall'allenamento, poiché ci sono stati anche aumenti dei punteggi RARS e Vineland.

Come affermato nell'introduzione, pochi studi hanno utilizzato la TR in pazienti con RTT e nessuno studio ha confrontato l'efficacia della TR di base e avanzata in questa popolazione, quindi è necessaria una ricerca futura per comprendere meglio le caratteristiche degli interventi TR efficaci in questi pazienti e per determinare in che modo queste caratteristiche possano differire per popolazioni e risultati specifici. Gli studi futuri dovrebbero coinvolgere un numero maggiore di partecipanti, anche quelli con altre mutazioni genetiche MECP2.

4.8 Studio sperimentale 2

Interazioni sociali e cognitive attraverso un servizio di Scuola Interattiva per pazienti con Sindrome di Rett

L'incidenza della RTT la colloca nella categoria delle malattie rare, con una stima di 1:10.000 persone colpite; ciò può significare un'ampia distribuzione dei pazienti su tutto il territorio nazionale con tutte le sfide intrinseche che ciò comporta sia per i pazienti che per le loro famiglie dato il basso numero di centri specializzati. Per tali ragioni oltre agli attori istituzionali, le associazioni di pazienti sono chiamate ad intervenire e svolgere un ruolo vitale nel coinvolgere tutti i potenziali caregiver impegnati nella cura: educatori, famiglie, centri di riabilitazione, e così via. In molti casi i genitori diventano gli unici che possono stimolare l'attenzione dei soggetti con RTT e prendersi cura di loro. La Scuola Interattiva è nata per aiutarli in un compito così difficile e critico in tutte quelle occasioni in cui questi soggetti, a causa della fragilità della loro situazione si trovano momentaneamente impossibilitati a frequentare la propria scuola o centro di appartenenza.

L'obiettivo della scuola interattiva era quello di portare l'intera attività di riabilitazione nelle case dei pazienti con RTT attraverso un insegnamento interattivo che li motivasse a imparare di più, ma, soprattutto, a divertirsi insieme ad altri bambini e insegnanti. La logica di fondo di questo progetto era duplice: tecnologica e psicologica. Dal punto di vista tecnologico, i pazienti con RTT soffrono di gravi difficoltà nell'interazione fisica al punto tale da poter comunicare e interagire unicamente tramite il contatto oculare (Fabio et al., 2018b). Ciò richiede un supporto tecnologico basato sul tracciamento dello sguardo per consentire l'interazione con altre persone e con altre piattaforme tecnologiche (Caprì et al., 2020a). Dal punto di vista psicologico, gli studi che esaminano l'efficacia delle tecnologie multimediali hanno dimostrato effetti positivi sulle capacità cognitive, comunicative e

motivazionali dei soggetti con RTT (Fabio et al., 2018c, 2020b); in particolare, è stato riscontrato che le presentazioni multimediali attivavano fattori motivazionali che, a loro volta, aumentavano i livelli di attenzione dei pazienti con RTT. L'attenzione è un dominio cognitivo sfaccettato che può essere suddiviso in diverse funzioni come l'attenzione "selettiva", "shifting", "sostenuta" e "congiunta". L'attenzione selettiva si riferisce alla capacità di concentrarsi sugli stimoli rilevanti o mirati; lo shifting si riferisce alla capacità di passare rapidamente da un compito ad un altro senza che questi siano elaborati contemporaneamente; l'attenzione sostenuta si riferisce alla capacità di mantenere la concentrazione per un lungo periodo; e l'attenzione congiunta indica la condivisione triadica dell'attenzione tra due individui e un terzo oggetto o evento.

In riferimento alle funzioni dell'attenzione nella RTT, Fabio et al. (2019 a, b) hanno considerato l'attenzione selettiva e hanno valutato la capacità dei pazienti con RTT di guardare un oggetto target rispetto ad altri oggetti o volti non target (ad es. dello sperimentatore o caregiver); hanno anche indagato la presenza di attenzione congiunta, come la capacità di guardare l'oggetto target e il caregiver effettuando comportamenti di triangolazione. Pur identificando i deficit nell'attenzione selettiva rispetto all'osservazione di un oggetto target e di contro un maggior interesse per gli stimoli sociali, gli autori hanno scoperto che l'attenzione selettiva agli oggetti poteva essere migliorata attraverso il contenimento delle stereotipie delle mani e attraverso training specifici. Fabio e colleghi hanno concluso che i loro risultati avevano importanti implicazioni per la comunicazione e il funzionamento cognitivo, poiché l'aumento di stimoli distraenti e delle risposte agli stimoli irrilevanti interferivano con l'elaborazione delle informazioni pertinenti. Fabio et al. (2019) hanno esaminato l'attenzione selettiva dei pazienti con RTT, così come la loro capacità di mantenere l'attenzione, ottenendo risultati controversi. In primo studio, Rose et al. (2016) hanno

scoperto che i soggetti con RTT erano in grado di mantenere l'attenzione su uno stimolo e potevano orientare abbastanza rapidamente l'attenzione verso un oggetto che appariva all'interno del campo visivo. Un ulteriore loro recente studio (Fabio et al., 2019) ha dimostrato che i pazienti con RTT presentavano deficit nell'attenzione selettiva. Ulteriori autori hanno evidenziato che i soggetti con RTT mostravano maggiori difficoltà nell'area dell'attenzione sostenuta rispetto a un gruppo di controllo a sviluppo tipico (De Breet et al., 2019), ed erano più lenti a impegnarsi nell'osservazione di oggetti in movimento, maggiormente distratti e più lenti ritornare sul compito; inoltre, sebbene la RTT sia un disturbo complesso caratterizzato dalla perdita di movimenti intenzionali della mano e del linguaggio, regressione delle abilità cognitive e motorie acquisite, i pazienti con RTT non hanno menomazioni specifiche nella teoria della mente (ToM) e il volto dell'insegnante è un ulteriore fattore motivante per attirare la loro attenzione (Fabio et al., 2019a). Da un punto di vista clinico, è stato dimostrato che i bambini con RTT mostrano comportamenti spontanei non verbali, come il controllo dello sguardo e il puntamento, che sono noti per essere precursori delle capacità ToM e non sono diversi dai soggetti tipicamente in via di sviluppo (Antonietti et al., 2005). La ricerca sulle abilità ToM nella RTT (Antonietti et al., 2002, 2008) ha scoperto che la formazione non verbale volta a insegnare il riconoscimento delle emozioni di base e complesse ha permesso a due pazienti con RTT di sviluppare la capacità di discriminare, riconoscere e generalizzare l'espressione delle emozioni, che è considerata di fondamentale importanza per comprendere gli stati mentali degli altri. E' stato inoltre dimostrato che i soggetti con RTT, se adeguatamente allenati, erano in grado di eseguire con successo un compito di falsa credenza del primo e di secondo ordine, che è il compito più comunemente impiegato e affidabile per valutare l'abilità ToM (Castelli et al., 2013). Inoltre, i soggetti con RTT spesso prestavano attenzione

visiva agli oggetti e alle persone, mostrando preferenze per il viso e gli occhi umani, e usavano con successo lo sguardo per comunicare (Vessoyan et al., 2018).

Per tutte le ragioni di cui sopra, è stato ipotizzato che i soggetti con RTT possano beneficiare della possibilità di interazioni scolastiche sociali e cognitive attraverso sistemi online, aumentando le loro capacità di comunicazione cognitiva e sociale.

L'obiettivo del presente studio era valutare la possibilità di un'interazione virtuale tra educatori e pazienti con RTT, misurando oggettivamente alcuni risultati a sostegno di questa possibile interazione; pertanto, la Scuola Interattiva per la RTT è stata progettata per catturare l'attenzione e la curiosità dei pazienti con RTT, e in parte basata sulla piattaforma di comunicazione precedentemente sviluppata per un progetto di teleriabilitazione (Caprì et al., 2020b). Gli obiettivi specifici erano di esaminare le interazioni cognitive e comportamentali dei pazienti con RTT durante i compiti cognitivi e sociali e in assenza di un compito. La struttura della scuola interattiva era composto da momenti in cui l'insegnante parlava direttamente ai bambini con RTT e si aspettava una risposta attraverso il contatto oculare, e momenti in cui venivano presentati vari filmati tratti da cartoni animati e tracciato tramite il sistema di puntamento oculare lo sguardo dei soggetti.

Nello specifico abbiamo indagato:

- Se il numero di secondi di attenzione (lunghezza della fissazione) era maggiore sul compito cognitivo o sociale;
- Se il tempo trascorso in comportamenti stereotipati era maggiore in assenza di stimolazione, nei compiti sociali e cognitivi;

- Se il tempo di attenzione (lunghezza della fissazione) era maggiore sul viso dell'insegnante o di altri partecipanti.
- Se c'era una correlazione tra la lunghezza delle fissazione e le risposte corrette.

Dal momento che i pazienti con RTT non hanno deficit nel ToM e il volto umano attira la loro attenzione, ci aspettavamo che il tempo di attenzione sarebbe stato alto sia sui compiti cognitivi che sociali, che sarebbe stato anche più alto sul volto dell'insegnante rispetto al volto dei partecipanti e che il tempo trascorso in comportamenti stereotipati sarebbe stato inferiore quando i pazienti con RTT erano impegnati in compiti sociali o cognitivi.

4.9 Metodologia

4.9.1 Partecipanti

Hanno partecipato allo studio Trentanove ragazze con RTT, di età compresa tra 3 e 24 anni (media 9,8 anni) che sono state reclutate dall'Associazione Italiana della Sindrome di Rett (AIRETT).

4.9.2 L'architettura tecnologica

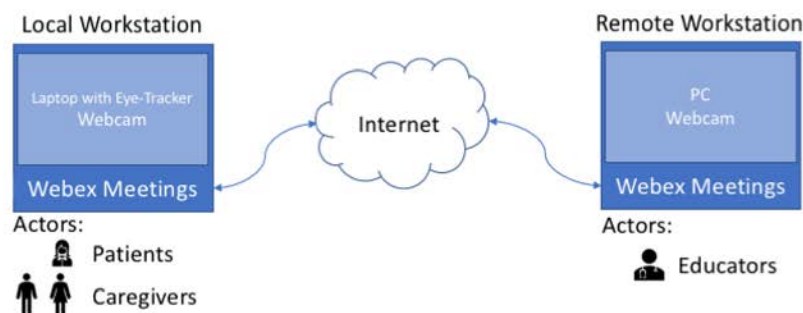
L'architettura tecnologica di comunicazione della Scuola Interattiva sfruttava il sistema di conferenza Cisco Webex. Il motivo per cui abbiamo scelto questo sistema è che contemporaneamente lo stavamo già testando per un altro progetto di teleriabilitazione (Caprì et al., 2020a).

Questa coincidenza temporale ci ha aiutato a iniziare immediatamente con la Scuola Interattiva, dal momento che educatori e terapisti avevano già acquisito competenze per gestire una videoconferenza con pazienti con RTT, anche se con uno scopo diverso; infatti, durante una sessione di teleriabilitazione il terapeuta

supervisionava le attività che venivano condotte localmente dal paziente con l'aiuto di un caregiver.

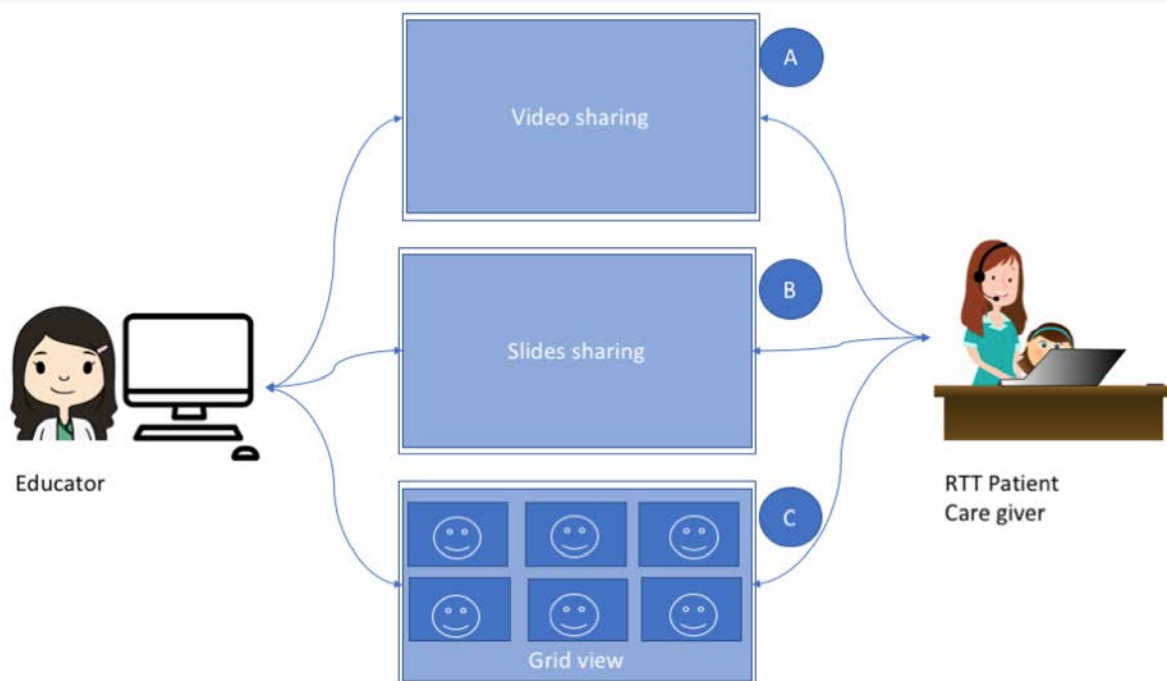
Al contrario, durante una lezione di scuola interattiva, il terapista presentava diverse attività tramite l'utilizzo di materiale multimediale (come presentazioni o video) o sollecitava dei movimenti fisici (ad esempio, suonare un tamburello). Successivamente i partecipanti RTT dovevano rispondere a questi stimoli, aiutati dal caregiver, e le interazioni e i livelli di attenzione venivano osservate tramite l'utilizzo di un sistema di puntamento oculare.

Nella Fig. 1 viene mostrata l'architettura complessiva.



Come già specificato, durante una lezione il terapista gestiva il materiale multimediale attraverso il software di videoconferenza. Il materiale multimediale variava ad ogni lezione, così da richiedere ogni volta un diverso livello di interazione da parte dei pazienti con RTT. Nella Figura 2, illustriamo ciò che veniva mostrato dall'educatore per ogni attività durante la lezione.

Fig. 2. Come si presentava una lezione interattiva.



Mentre l'educatore condivideva un video (ad esempio, un cartone animato), ciascuno dei pazienti con RTT collegati vedeva lo stesso contenuto (Figura 2A). Da parte del paziente, l'interazione veniva acquisita dall'eye-tracker. I dati su questa interazione saranno successivamente utilizzati per l'analisi dei parametri attentivi. Durante la condivisione del materiale multimediale, l'educatore mostrava alcuni contenuti e chiedeva ai bambini di rispondere a una domanda, scegliendo un'immagine sullo schermo (Figura 2B). In questo caso, il caregiver a sua volta condivideva lo schermo con l'educatore, in modo che l'educatore potesse vedere la scelta del bambino guardando il cursore sullo schermo, che veniva spostato attraverso l'eye-tracker.

Infine, quando era necessaria l'interazione tra i partecipanti, l'educatore passava alla vista a griglia, in modo tale che ogni partecipante potesse vedere gli altri

partecipanti. Ciò si verificava, ad esempio, quando il terapeuta chiedeva ai bambini di salutarsi a vicenda (Figura 2C).

4.9.3 La Procedura

La Scuola Interattiva alternava momenti di interazione sociale e cognitiva sulla base di alcune premesse teoriche: è noto in letteratura come le presentazioni multimediali siano fattori motivazionali che, a loro volta, aumentano i livelli di attenzione dei pazienti con RTT; questi pazienti non hanno deficit di abilità specifici per quanto riguarda la teoria della mente (ToM); il volto dell'insegnante è quindi un ulteriore fattore motivante per attirare la loro attenzione. Rispetto agli intervalli di interazione sociale, alla fine della presentazione multimediale di apertura come delineato sopra, il terapeuta ingrandiva a turno il video di ciascun partecipante e li invitava a presentarsi in base alle proprie capacità. Rispetto alle interazioni cognitive, dopo la seconda interazione sociale, veniva presentato un breve video tratto da cartoni animati famosi come "Haidi", "Minnie", "Mary Poppins" che cambiavano di volta in volta e calibrato in base alla facilità di comprensione dello stesso. Ogni cartone animato durava circa 2:30 minuti. Alla fine delle sequenze di cartoni animati, seguiva un test di verifica della comprensione per ogni partecipante composto da 10 domande riguardanti quanto osservato. Per ogni domanda, sullo schermo venivano presentate due immagini, la risposta corretta e un distrattore. Il criterio di attribuzione dei punteggi prevedeva di dare 1 punto per la scelta della risposta corretta e 0 punti per la scelta del distrattore. Il tempo totale di ogni sessione era di circa 20 minuti.

I tempi di attenzione e la presenza delle stereotipie sono state misurate mentre i partecipanti erano connessi alla piattaforma e aspettavano di iniziare le attività quindi in assenza di compiti o coinvolgimento sociale.

L' l'esperimento è stato condotto per 2 mesi. La scuola interattiva era strutturata come segue:

- Chi. Un insegnante, tre o quattro pazienti con i loro caregiver collegati online.
- Quando. L'attività si svolgeva ogni giorno dal lunedì al giovedì, per circa un'ora, preferibilmente alla stessa ora (10.30 del mattino).
- Cosa. Una lezione in 10 fasi con attività multimediali e di interazione.

4.10 Analisi dei dati

Tracciamento degli occhi. All'interno di ogni stimolo, è stata definita un'area di interesse quadrata (AOI) attorno all'obiettivo. Le dimensioni dell'AOI coprivano un campo visivo di circa 19 gradi. Per ogni AOI, rispetto ad ogni stimolo, è stata misurata la lunghezza di fissazione (FL), che è la quantità di tempo (secondi) trascorso dalla ragazza nell'osservare lo stimolo target. Le fissazioni sono state estratte utilizzando una soglia di 100 ms.

4.11 Misurazioni

4.11.1 Misure comportamentali e cognitive

Rispetto al comportamento generale dei pazienti con RTT, i parametri presi in considerazione erano:

1. Numero di secondi di attenzione (lunghezza di fissazione) ai compiti sociali e cognitivi per un tempo massimo di 10 min (600 s);
2. Tempo trascorso in comportamenti stereotipati in assenza di stimolazione, in compiti sociali e cognitivi per un tempo massimo di 10 min (600 s).

4.11.2 Comunicazione sociale

Rispetto alla comunicazione sociale i parametri considerati erano:

1. FL del partecipante sull'insegnante durante l'assegnazione dei compiti o durante i rinforzi o il canto di una canzone;
2. FL dello stesso partecipante sulla prima ragazza che è stata invitata a rispondere quando è stata chiamata dall'insegnante;
3. FL della stessa partecipante sulla seconda ragazza che è stata invitata a muoversi o a rispondere quando è stata chiamata dall'insegnante;
4. FL della stessa partecipante sulla terza ragazza che è stata invitata a muoversi o a rispondere quando è stata chiamata dall'insegnante;
5. FL dello stesso partecipante sulla quarta ragazza che è stata invitata a muoversi o rispondere quando è stata chiamata dall'insegnante.

4.11.3 Compiti cognitivi

Rispetto ai compiti cognitivi i parametri erano:

1. FL del partecipante sul personaggio principale del cartone animato;
2. FL del partecipante sullo schermo del PC ma non sul personaggio principale;
3. FL del partecipante al di fuori dello schermo del PC;
4. Numero di risposte corrette alle domande sui cartoni presentati.

4.12 Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando SPSS versione 24.0 per Mac. Le statistiche descrittive delle variabili dipendenti sono state tabulate ed esaminate. Il

livello *Alfa* è stato impostato su .05 per tutti i test statistici. In caso di effetti significativi, è stata riportata la dimensione dell'effetto del test. Per verificare gli effetti delle variabili considerate in questo studio, è stato effettuato ANOVA a misure ripetute ed è stato utilizzato il test di Fisher. La relazione tra le variabili è stata prima valutata determinando la *r* di Pearson. In secondo luogo, è stata eseguita un'analisi di regressione lineare per valutare la correlazione tra FL e risposte corrette (CR). Il coefficiente di correlazione β è stato utilizzato per l'analisi di regressione lineare. Le seguenti linee guida proposte da Chan (2003) sono state utilizzate per valutare la forza della relazione lineare: scarsa ($\beta < 0,3$), equa ($\beta 0,3-0,5$), moderatamente forte ($\beta 0,6-0,8$) e molto forte ($\beta \geq 0,8$).

4.13 Risultati

4.13.1 Descrizione dei partecipanti

Allo studio hanno partecipato trentanove ragazze con RTT, di età compresa tra 3 e 24 anni (media = 9,8 anni) classificate tra lo stadio clinico III e IV. Per tutti i partecipanti l'insorgenza dei sintomi è avvenuta con una grave regressione intorno ai 18 mesi di età e progredita attraverso le tre fasi di regressione che includono sintomi come la perdita dell'uso finalizzato delle mani e del linguaggio (fase II -1-4 anni di età), convulsioni e aprassia (stadio III - 4-5 anni) e scoliosi e mobilità ridotta (fase IV di età superiore).

A causa dell'ampio range di età dei partecipanti (3-4 anni) e di due diverse fasi cliniche (stadio III e IV), il campione è stato suddiviso per età media e per stadio clinico (III e IV stadio) per esaminare l'effetto confondente dell'età e dello stadio clinico usando un'ANOVA preliminare. Questa analisi statistica preliminare non ha mostrato alcun effetto significativo per i parametri sopra menzionati. Ciò indicava

che sia l'età che le fasi cliniche non hanno avuto alcun ruolo nell'influenzare i risultati.

I risultati vengono prima discussi con riferimento alle misure comportamentali e cognitive, in secondo luogo con riferimento al compito di comunicazione sociale e infine con riferimento al compito cognitivo.

4.13.2 Misure comportamentali e cognitive

Per quanto riguarda il numero di secondi di attenzione (FL) ai compiti sociali e cognitivi, la tabella 2 mostra le medie e le deviazioni standard dei parametri attenzione e tempo impiegato nei comportamenti stereotipati.

Tab. 2. Media e deviazione standard dei parametri di attenzione e tempo impiegato in comportamenti stereotipati.

	Nessuno compito	Compito sociale	Compito cognitivo
FL in ss (attenzione)		228.32 (210.21)	264.32 (190.21)
Tempo speso nell'emissione delle stereotipie	539.94 (56.12)	385.41 (76.20)	360.21 (45.21)

Rispetto ai secondi di attenzione selettiva, il compito variabile (sociale vs. cognitivo) mostra effetti statistici significativi [$F(2,38) = 11,97$, $p < 0,0001$]. Come mostrato nella tabella 1, FL è più alto nel compito cognitivo che nel compito sociale. Con riferimento ai secondi di stereotipie, il compito variabile (nessun compito contro compito sociale contro compito cognitivo) mostra di nuovo effetti statistici significativi [$F(2,38) = 13,97$, $p < 0,0001$]. Come mostrato nella tabella 2, le stereotipie tendono ad essere maggiori quando i pazienti non sono impegnati rispetto a quando sono impegnati in un compito sociale o in un compito cognitivo (il test accoppiato-t è rispettivamente $t(36) = 8,1$, $p < 0,001$ e $t(36) = 7,21$, $p < 0,001$). Questi

risultati suggeriscono che quando i pazienti con RTT sono impegnati in compiti sociali o cognitivi si concentrano su di loro e riducono il comportamento stereotipato; ciò conferma che le presentazioni multimediali sono fattori motivazionali per i soggetti con RTT.

4.13.3 Compiti di comunicazione sociale

Rispetto a FL dei partecipanti sull'insegnante e sugli altri partecipanti, i dati sono stati raccolti durante l'assegnazione dei compiti, durante i rinforzi e durante le fasi sociali come "dire ciao", "salutare" o "presentarsi". La tabella 3 mostra le medie e le deviazioni standard dei parametri FL.

Tabella 3 Medie e deviazioni standard relative ai tempi di fissazioni all'insegnante e agli altri partecipanti.

	Insegnante	Partecipante 1	Partecipante 2	Partecipante 3
Percentuale di FL	55.58 (41.17)	47.22 (32.86)	33.16 (23.12)	36.59 (22.67)

Dal momento che i compito sociali variavano in relazione al contesto (ad esempio un paziente potrebbe aver bisogno di più tempo rispondere ad una domanda o l'insegnante poteva avere necessità di parlare per un tempo più lungo); la lunghezza delle fissazioni è riportata in percentuale. La variabile partecipanti (insegnante, partecipante 1, partecipante 2, partecipante 3) mostra effetti statistici significativi [$F(3,90) = 4,97$, $p < 0,01$]. Più specificamente, i partecipanti tendevano a prestare più attenzione all'insegnante che agli altri partecipanti. Ciò significa che il volto dell'insegnante catturava più l'attenzione dei pazienti con RTT rispetto agli altri partecipanti.

4.13.4 Compiti cognitivi

Rispetto ai compiti cognitivi, i parametri erano di nuovo FL sul personaggio principale del cartone animato (sul personaggio principale, sullo schermo del PC ma al di fuori del personaggio principale e al di fuori dello schermo del PC; vedi Figura 1) e il numero di RC alle 10 domande riguardanti il cartone animato.

La variabile Attenzione (al carattere principale, lontano dal carattere principale ma sullo schermo, al di fuori dello schermo) mostra effetti statistici significativi [$F(2,76) = 37,97, p < 0,001$].

Più specificamente, i partecipanti tendevano a prestare maggiore attenzione al personaggio principale del cartone animato che lontano da esso o fuori dallo schermo. Tuttavia, se si consideravano solo i cartoni animati contenenti canzoni, il tempo trascorso a guardare il personaggio principale era significativamente più alto (quasi il 100% di FL). Ciò indica che gli stimoli uditivi, come le canzoni, sono fattori motivazionali significativi per i pazienti con RTT. Inoltre, la percentuale di RC alle 10 domande riferite al cartone animato era molto alta: 68% (con medie e deviazione standard 6,8 e 2,39). Questa performance ha mostrato un'elevata correlazione con FL (Tabella 4).

Tab. 4. Lunghezza delle fissazioni ai protagonisti del cartone, al di fuori dei protagonisti o fuori dallo schermo.

	Protagonista del cartone	Non protagonista o ambiente	Fuori dallo schermo
Percentuale di FL	76.38 (27.01)	6.12 (7.86)	15.86 (14.12)

Questi risultati indicano che sia la presentazione multimediale che i volti umani catturano significativamente l'attenzione dei pazienti con RTT.

4.14 Analisi delle correlazioni

La misurazione della correlazione di R Pearson è stata applicata per verificare la correlazione tra FL e CR (Tabella 5).

Tab. 5. Correlazioni di Pearson.

	CR	Protagonista	Al di fuori del protagonista	Fuori dallo schermo
CR	1	.37*	-.128	-.55**
Protagonista del cartone		1	-.35*	-.88**
Oltre il protagonista nello schermo			1	-.046
Fuori dallo schermo				1

La correlazione tra FL degli stimoli bersaglio e CR degli stimoli è molto alta, $r(40) = 0,37$, $p < 0,011$, ed è anche costantemente inversamente correlata alla fissazione al di fuori dello schermo, $r(40) = -0,55$, $p < 0,001$. Poiché le correlazioni erano statisticamente significative confermando un'associazione tra FL e CR, sono stati applicati coefficienti di regressione per determinare il ruolo di FL come predittore del valore CR. L'analisi di regressione lineare ha mostrato che la correlazione tra FL e CR era forte ($\beta = 0,78$, $p < 0,01$). Inoltre, la correlazione tra FL di fissazione al di fuori dello schermo e CR era forte, ma inversamente correlata ($\beta = -0,73$, $p < 0,01$, rispettivamente). Questi risultati indicano che FL prevede l'accuratezza della risposta. Più precisamente, guardare all'interno dello schermo era associato a una migliore precisione di risposta, mentre guardare fuori dallo schermo era associato a prestazioni peggiori. Ciò significa attraverso la direzione dello

sguardo i pazienti con RTT sono in grado di manifestare le loro preferenze e interessi. (Djukic et al., 2012; Schwartzman et al., 2015; Ahonniska-Assa et al., 2018).

4.15 Discussione

L'obiettivo del presente studio era valutare la possibilità di un'interazione virtuale tra educatori e pazienti con RTT, misurando oggettivamente alcuni risultati a sostegno di questa possibile interazione. Come descritto in questo lavoro, la Scuola Interattiva prevedeva momenti sociali in cui l'insegnante parlava direttamente ai pazienti con RTT e si aspettava una risposta, e momenti in cui venivano presentati alcuni cartoni seguiti da domande di comprensione. Abbiamo esaminato le abilità comportamentali, cognitive e sociali dei partecipanti in termini di numero di secondi di attenzione ai compiti sociali o cognitivi, durata dell'attenzione all'insegnante o agli altri partecipanti.

Come presupposto, i partecipanti hanno eseguito compiti sia sociali che cognitivi con una riduzione spontanea dei comportamenti stereotipati e con una maggiore attenzione. Hanno inoltre maggiormente ricordato indici più significativi quando all'interno del cartone animato o del compito cognitivo erano presenti musica o canzoni; inoltre, abbiamo scoperto che quando i pazienti con RTT erano impegnati in compiti sociali o cognitivi, anche i comportamenti stereotipati andavano a ridursi notevolmente. Questi risultati confermano quanto presentato in letteratura, dimostrando che i pazienti con RTT mostrano un alto livello di attenzione e riducono le loro stereotipie se correttamente stimolati (Fabio et al., 2009, 2011, 2018d). Confermano anche la preferenza dei soggetti con RTT per i volti umani, poiché in questo studio, abbiamo scoperto che i partecipanti tendevano ad osservare maggiormente il personaggio principale del cartone animato piuttosto che altri elementi lontani da esso o fuori dallo schermo e hanno concentrato maggiormente la loro attenzione sul volto dell'insegnante piuttosto che sugli altri partecipanti. Per quanto riguarda l'analisi di correlazione, è stato scelto il coefficiente r di Pearson come misura della forza di correlazione. Il rapporto tra FL e CR era molto alto.

Questo risultato suggerisce che quando l'attenzione dei soggetti con RTT viene correttamente focalizzata e catturata dalle attività, il numero di CR aumenta.

Questo studio supporta inoltre l'idea che i pazienti con RTT possano beneficiare dell'uso di programmi assistiti dalla tecnologia, come la piattaforma di teleconferenza più compiti cognitivi e sociali, per promuovere le abilità cognitive e sociali. Tuttavia, il presente studio ha alcune limitazioni legate alla dimensione del campione e all'uso delle tecnologie. La dimensione del campione è piccola e potrebbero esserci vincoli legati alla generalizzabilità dei risultati. Tuttavia, la dimensione dell'effetto è adeguata; di conseguenza, i risultati possono essere considerati affidabili e dovrebbero essere convalidati da una dimensione del campione maggiore. Inoltre, è importante considerare che queste tecnologie sono soggette ad alcune limitazioni, perché anche se hanno caratteristiche di progettazione universali, i pazienti con RTT presentano menomazioni eterogenee e complesse. Di conseguenza, la tecnologia deve essere abbinata al profilo RTT per soddisfare le esigenze dell'individuo (Davies et al., 2018).

In conformità con studi precedenti (Aruanno et al., 2018; Damianidou et al., 2018; Iannizzotto et al., 2020) suggeriamo che gli strumenti di educazione online più accessibili dovrebbero essere progettati per considerare una gamma più ampia di elementi, come la caratteristica della sindrome, l'età e il contesto. Inoltre, la mancanza di tecnologie di interazione specifiche, come il tracciamento oculare, può talvolta ostacolare l'efficacia e la disponibilità dell'approccio proposto, poiché tali tecnologie potrebbero non essere disponibili in casi specifici (piattaforme di elaborazione entry-level o mobile). Per tali casi, dovrebbero essere resi disponibili moduli software di tracciamento oculare leggeri e ampiamente compatibili, che possono essere facilmente installati e perfettamente integrati con il software di teleconferenza (Pramuka e Roosmalen, 2015; Tozzi et al., 2015; Getz et al., 2016; Jafni et al., 2017; Peretti et al., 2017).

Il programma della Scuola Interattiva può inoltre essere utilizzato da coloro che non hanno necessariamente le conoscenze specialistiche per guidare e stimolare

soggetti con RTT. Ciò significa contribuire in modo significativo alla sostenibilità e alla redditività a lungo termine dei sistemi sanitari, in termini di risparmi sui costi, migliore assistenza ai pazienti e riduzione del carico di lavoro per medici e operatori sanitari pertanto, i responsabili politici dell'assistenza sanitaria pubblica potrebbero considerare l'uso di piattaforme di teleconferenza come una soluzione valida per fornire servizi di trattamento a soggetti impossibilitati ad accedere ai sistemi più tradizionali.

4.16 Conclusioni

Questo studio mira a spianare la strada verso un'applicazione più integrata e sistematica della teleriabilitazione per la RTT, introducendo un nuovo approccio online alla riabilitazione che i professionisti possono sfruttare per migliorare e semplificare i loro programmi di trattamento.

L'approccio proposto affronta direttamente una delle principali questioni nella riabilitazione RTT, vale a dire la continuità. Grazie all'ampia disponibilità dell'infrastruttura hardware e software necessaria, alla flessibilità della piattaforma tecnologica e all'efficacia dei metodi di riabilitazione, l'approccio proposto potrebbe raggiungere i bambini ampiamente distribuiti in modo capillare, compresi quelli che hanno avuto le difficoltà più gravi nel raggiungere terapisti di persona. Infine, anche per quei pazienti che potevano ricevere i loro trattamenti di persona, i servizi di teleriabilitazione hanno ridotto drasticamente la necessità di incontri periodici di persona, consentendo così ai professionisti di prendersi cura di più pazienti e riducendo i costi per le famiglie. In particolare, questo studio suggerisce che le piattaforme di teleconferenza possono essere utilizzate sia nella vita quotidiana che in contesti clinici tipici e che hanno un impatto positivo su molti livelli di funzionamento, dal cognitivo al sociale. Sosteniamo che la disponibilità dei servizi presentati consentirà un approccio innovativo alla riabilitazione per la RTT, riducendo i costi sociali e ampliando al contempo l'accesso ai servizi di assistenza professionale per le famiglie con difficoltà logistiche o economiche. Per riassumere, questo studio ha presentato un approccio innovativo alla teleriabilitazione basato su tecnologie di teleconferenza ampiamente disponibili, che si sono rivelate efficaci ed

efficienti, riducendo significativamente i costi sociali e migliorando la continuità del trattamento per i pazienti con RTT.

4.17 Studio sperimentale 3

La fiaba interattiva e realistica per aumentare memoria, apprendimento e motivazione nella Sindrome di Rett

Sono diversi gli strumenti educativi che possono essere utilizzati per aumentare la motivazione, le capacità comunicative e migliorare le abilità motorie e di apprendimento.

Fra questi strumenti educativi alcuni studiosi come Kuciapiński (2014) sostengono che le fiabe possono essere usate sia per fronteggiare difficoltà o eventi stressanti sia per sviluppare e incoraggiare il senso creativo. La fiaba terapeutica ha un filone di studi specifico che distingue vari approcci e può inoltre essere impiegata a livello diagnostico e a livello educativo (Duss, 1940).

Diverse ricerche si sono infatti occupate della valenza psicologica delle fiabe e degli effetti terapeutici che possono avere sulle menti dei bambini (Bettelheim, 1950; Von Franz, 2017). Tutti si possono identificare nel personaggio e trovare soluzioni, consigli o solamente la consapevolezza di non essere i soli ad avere quel problema. Questo tipo di fiaba viene chiamata fiaba terapeutica mentre la fiaba interattiva e realistica oggetto di questo studio permette invece al bambino di interagire con i personaggi e i contenuti della storia in modo diretto, spontaneo, giocoso, corale, di “giocare al faccio finta che..”, mettendosi nei panni di un personaggio e poi di un altro diventando protagonisti della storia, giocando con la voce, con il corpo, con le emozioni.

Una delle applicazioni possibili della fiaba interattiva è quella del *Serious Game* (letteralmente “gioco serio”), un gioco digitale che non ha esclusivamente o principalmente uno scopo di intrattenimento ma utilizza il divertimento come mezzo per educare e istruire (Mori, 2012), può infatti contenere elementi educativi ponendo l’utente di fronte ad un gioco narrativo con scelta a-consequenziale in cui l’utente ha la possibilità di scegliere cosa far fare al protagonista della storia selezionando fra le alternative proposte.

Autori come Starks (2014) sostengono l'uso pedagogico dei videogiochi, sottolineando come questi possano permettere l'introduzione di obiettivi valutativi ed educativi senza sacrificare il piacere dell'intrattenimento, e utilizzando una metodologia motivante e significativa. È il design didattico che distingue un videogioco commerciale da un videogioco con un focus educativo o uno strumento pedagogico (un "gioco serio"); anche se condividono la tecnologia, hanno infatti obiettivi e applicazioni completamente differenti. Nei *Serious game*, gli obiettivi, i contenuti, la procedura di valutazione, le abilità e le competenze da sviluppare sono ben definite senza dimenticare le caratteristiche estetiche, narrative e tecniche dei videogiochi che incoraggiano l'impegno e la facilità di gioco (Stark, 2014).

I vantaggi che si possono ottenere con l'utilizzo di un Serious Game per la riabilitazione possono essere diversi, primo fra tutti è quello di consentire il trattamento in diversi contesti ambientali, permettendo quindi al paziente di poter "giocare" anche da casa sotto la costante supervisione di un tutor o di un genitore.

L'interazione con un gioco che coinvolge il paziente gli consente di immedesimarsi in una situazione quotidiana con la possibilità di imparare a reagire a determinate situazioni nel modo più corretto interiorizzando le esperienze vissute per modificare il proprio modo di agire (Zyda, 2005). L'opportunità di fare delle scelte è importante per migliorare la qualità di vita e aumentare il senso di controllo in persone con disturbo neurologico dello sviluppo. Diversi studi hanno dimostrato come le persone con disabilità cognitiva manifestino chiare preferenze di scelta e come questo si traduce in un aumento del comportamento appropriato e richiesto (Lancioni et al., 1996; Fabio et al., 2018).

I videogiochi sono quindi sempre più utilizzati nel campo dell'educazione speciale per sostenere il benessere, le abilità sociali, la vita indipendente e l'inclusione di studenti con bisogni speciali come disturbi dello spettro autistico e difficoltà di apprendimento (Durkin et al., 2015). Secondo Sánchez-Peris e Sedeño (2010), l'uso di questa tipologia di giochi è anche un ottimo modo per migliorare l'attenzione, l'apprendimento e la motivazione; per sviluppare competenze e abilità e per promuovere la comprensione, la riflessione e il ragionamento strategico.

Un aspetto importante per spiegare gli effetti positivi riportati in questi studi è il fatto che le attività di SG sono impegnative da un punto di vista motivazionale ma allo stesso tempo offrono agli studenti un'esperienza di apprendimento divertente. L'uso di narrazioni attraenti e risorse tecniche presenti nei videogiochi può aumentare la motivazione dello studente ad imparare, incrementando i livelli di coinvolgimento che sono a loro volta legati alle emozioni positive prodotte dallo sforzo e dal superamento degli ostacoli, aspetti essenziali per trasformare un videogioco in uno strumento educativo (cioè giochi seri) (Evans et al., 2013).

Uno studio di Fabio, Caprì, Nucita e Iannizzotto ha indagato il ruolo dei giochi digitali svolti attraverso le tecnologie di puntamento oculare per aumentare motivazione e attenzione nei soggetti con Sindrome di Rett. In linea quindi con gli studi precedentemente illustrati che riportano un utilizzo sempre maggiore di questi giochi sia tra le persone a sviluppo tipico che con disabilità in questo lavoro specifico si sposta l'attenzione sul fatto che spesso tali giochi presuppongano l'uso di una tastiera e di un mouse come dispositivi di input standard. Quando questo uso non è appropriato per gli utenti con disabilità e l'individuo con disabilità ha un buon controllo dei muscoli oculari ma non dell'uso delle mani è quindi possibile utilizzare lo sguardo per interagire con i giochi digitali in modo molto efficace.

Per questi motivi, i giochi digitali possono essere proposti come potenziale strumento di apprendimento per le persone disabili, come i soggetti con sindrome di Rett (RTT). Nonostante le affermazioni secondo cui i deficit cognitivi e comportamentali dei soggetti con RTT siano molto impattanti e poco modificabili, diversi studi hanno dimostrato che i soggetti con RTT possono raggiungere livelli di sviluppo più elevati nell'area cognitiva rispetto a quelli stabiliti in letteratura (Townend et al., 2016), con l'uso della riabilitazione cognitiva.

Tuttavia, l'uso di giochi digitali eye-gaze per le persone con RTT è ancora un campo inesplorato mentre sono ormai presenti in letteratura numerose ricerche, come accennato in precedenza, che hanno impiegato supporti tradizionali o sistemi di puntamento oculari per sostenere e facilitare la comunicazione e le capacità cognitive degli individui con RTT.

Sulla base sia del potenziale dei *Serious Game* che dell'efficacia delle tecnologie di puntamento oculare già note nell'utilizzo con la Sindrome di RTT (Fabio et al. 2020), lo scopo principale dello studio di Fabio et al. è stato quindi quello di studiare il ruolo dei giochi digitali eye-gaze per migliorare le capacità di attenzione e motivazione nelle ragazze con RTT sostenendo l'ipotesi che l'analisi dei parametri eye-tracking, come le fissazioni e i movimenti saccadici durante l'esecuzione di determinati compiti, sia correlata alle capacità di attenzione.

In linea con gli studi illustrati, l'obiettivo della presente ricerca è valutare se l'uso della fiaba interattiva costruita secondo i parametri del *Serious Game* (con possibilità di effettuare delle scelte e di interagire con i personaggi), presentata avvalendosi dei sistemi di puntamento oculare che ci consentono di poter meglio monitorare tempi di attenzione e numero di fissazioni durante le interazioni, possa incrementare la motivazione, l'attenzione selettiva e migliorare l'apprendimento nei soggetti con Sindrome di RTT.

La logica sottostante come evidenziato dagli studi sul *Serious Game precedentemente* descritti, è che agendo sulla motivazione e quindi su un maggior coinvolgimento del soggetto, si possa migliorare la predisposizione all'apprendimento.

La significatività di questo studio è quindi legata alla connessione fra a) aumento della motivazione e b) la necessità di scegliere tecnologie specifiche per velocizzare il processo di apprendimento.

In riferimento alle capacità motivazionali, è difficile determinare il grado di motivazione nelle persone con RTT, poiché le loro capacità comunicative sono per lo più situate a un livello pre- o proto-simbolico (Grove et al, 1999). Per questi motivi, in questo studio, le capacità motivazionali sono state misurate in termini di risposte non verbali come "indice di felicità"; un indice ricavato da parametri compositi che consistono in sei sotto-parametri come: direzione dello sguardo, suoni prodotti dai partecipanti, espressioni facciali, comportamenti aggressivi (come evitamento della situazione), reazioni psicologiche (rossore, rigidità del corpo) e uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere le attività).

Per poter comprendere se l'utilizzo di questo strumento potesse essere ben tollerato dalle bambine con RTT è stato inoltre preso in considerazione anche l'indice di tollerabilità che è stato codificato attraverso l'osservazione di risposte comportamentali dei partecipanti all'esposizione alla fiaba interattiva tramite la presenza o l'assenza di determinati parametri: direzione dello sguardo, espressioni facciali (disgusto, rabbia, tristezza), comportamenti di evitamento della situazione (come il tentativo di alzarsi), reazioni psicologiche (rigidità del corpo) e l'uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere l'attività).

Per valutare le capacità di attenzione, sono state utilizzate due misure: il tempo di attenzione generale che il soggetto ha prestato alla fiaba e le misure ottenute grazie al sistema di puntamento oculare ovvero la lunghezza di fissazione (FL), che è la quantità di tempo (secondi) trascorso dal soggetto a guardare gli elementi rilevanti della fiaba (specifici per ogni scena presentata).

Per quanto riguarda invece l'apprendimento questo sarà misurato attraverso l'indice di riconoscimento delle scelte effettuate dai soggetti durante l'interazione con la fiaba.

4.18 Metodo

4.18.1 Partecipanti

Per questo studio sono state reclutate dall'Associazione Italiana Rett, un totale di 28 bambine e ragazze con diagnosi di RTT, che vanno dai 5 ai 33 anni. Tutti le partecipanti sono nate da matrimoni non consanguinei; sono state effettuate vaccinazioni regolari; alla nascita, il peso e l'altezza erano normali. I pazienti con RTT sono stati classificati come appartenenti al terzo stadio clinico III (caratterizzato da prominente aprassia/disprassia della mano, capacità di deambulazione apparentemente conservata e una certa capacità comunicativa, principalmente riferita al contatto visivo) o al IV stadio (degrado motorio tardivo, con perdita progressiva della capacità di deambulazione), secondo i criteri per la classica RTT di Hagberg (1985). Tutti i partecipanti presentavano stereotipi delle mani pervasive.

Tutte hanno frequentato scuole o centri socio-educativi. Uno psicologo ha effettuato

una valutazione generale utilizzando la Rett Assessment Rating Scale (RARS) (Fabio et al., 2005; Vignoli et al., 2010) e la GAIRS Check-list for Rett syndrome (Fabio et al., 2022). La tabella 1 mostra le caratteristiche dei gruppi.

Tab. 1. Caratteristiche dei partecipanti.

Partecipanti	Nome	Stadio Clinico	Età	Mutazione Mecp2	Livello di gravità (RARS)	Livello di funzionamento (GAIRS)
Gruppo Sperimentale						
1	B.M	III	5	T158M	70,5	201
2	C.A.	III	6	2e.502	67,5	172
3	D.G.	III	7	T158M	85,5	204
4	D.E.	III	5	C916	81	183
5	D.G.	III	22	P152R	53,5	244
6	D.D.	III	14	C397	77	137
7	F.D	IV	19	T158M	55	120
8	G.L.	III	13	P152R	64	223
9	L.G.	IV	18	G226	51,5	196
10	M.A.	III	25	C965C	70	215
11	M.M.	IV	16	P133C	79	191
12	O.S.	III	22	R255X	79	229
13	R.E.	IV	33	C965C	91,5	199
14	R.E.	III	4	P152R	58	149
15	S.D.	IV	17	R255X	91,5	160
16	T.G.	IV	19	T158M	91,5	139
18	V.G.	III	22	P152R	58,5	292
19	V.S.	III	3	P152R	91,5	200
Gruppo di Controllo						
20	B.E.		7	T158M	65	
21	B.A.		14	C806	57,5	144
22	C.E.		22	P152R	44,5	167

23	D.D	33	R255	68,5	129
24	P.T.	11	T158M	64	92
25	E.L.	7	P152R	65	201
26	S.G.	14	R255X	57,5	215
27	O.M.	22	T158M	44,5	172
28	L.S	5	P152R	68,5	244
29	F.C	16	R255X	64	145
30	P.R	8	C965C	55,5	200

Rispetto ai criteri di ammissibilità dei partecipanti con Sindrome di Rett, i soggetti dovevano essere in grado di rimanere seduti per osservare gli stimoli presentati in modo indipendente o con un sostegno limitato. I criteri di esclusione si riferiscono a pazienti con mutazioni genetiche FOXG1 e CDKL5.

I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi, il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo. È stato inoltre chiesto ai neuropsichiatri di riferimento di ogni paziente di dare un giudizio medico di gravità in base alle caratteristiche tipiche della sindrome (epilessia, sbalzi d'umore, convulsioni, aerofagia, scoliosi). Il livello di gravità variava da 5 (gravità lieve) a 20 (gravità grave). L'indice di gravità medio sulle caratteristiche tipiche della sindrome era 9.

4.18.2 Strumenti

Per il training e per la raccolta dati le bambine hanno utilizzato un sistema di puntamento oculare. Questo strumento ha registrato i movimenti oculari come la posizione e la durata delle fissazioni (quando gli occhi si fermano su un oggetto di interesse). I partecipanti sono stati collocati ad una distanza di circa 30 cm dallo schermo e un sistema di raggi ad infrarossi ha registrato i movimenti oculari delle bambine (Fig.1).

Fig. 1. Esempio del sistema di puntamento oculare utilizzato durante l'interazione con la fiaba.



La fiaba interattiva è stata presentata direttamente per questo sistema e specificatamente pensata ed ideata per l'utilizzo con le bambine con Sindrome di Rett; anche la scelta e la costruzione dei personaggi realistici ha tenuto conto dell'interesse delle bambine per i volti e la mimica facciale (Figura 2).

Fig. 2 Esempio dei personaggi utilizzati.



4.19 Il Disegno sperimentale

Lo studio è durato circa 1 mese ed è stato diviso in tre fasi utilizzando un disegno ABA per ricerca clinica:

- A. Nella prima fase (A) un terapeuta ha valutato le abilità cognitive dei partecipanti (tempi di attenzione e durata delle fissazioni oculari, indice di memoria) e il loro indice di tollerabilità e felicità per monitorare la reazione di base di ogni soggetto alla fiaba interattiva;
- B. Nella seconda fase (B), il terapeuta ha mostrato la fiaba da un minimo di 1 volta ad un massimo di 10 volte ai due gruppi. Il gruppo sperimentale ha potuto visionare la fiaba operando delle scelte e quindi decidendo attivamente cosa far fare ai personaggi; il gruppo di controllo ha potuto visionare la fiaba senza poter operare delle scelte e quindi in modalità “non interattiva”.
- C. Nella terza fase (A), il terapeuta ha testato nuovamente le abilità cognitive dei partecipanti per valutare eventuali miglioramenti in entrambe le condizioni (con possibilità di scelta e senza possibilità di scelta).

Parametri di misura

I partecipanti sono stati esposti alla fiaba da un minimo di una volta ad un massimo di 10 volte. In tutte le fasi un terapeuta ha registrato:

- 1) i parametri relativi alla motivazione in termini di indice di felicità e di tollerabilità erano:
- L'indice di tollerabilità è stato codificato attraverso l'osservazione di risposte comportamentali dei partecipanti all'esposizione alla fiaba interattiva tramite la presenza o l'assenza di determinati parametri: direzione dello sguardo, espressioni facciali (disgusto, rabbia, tristezza), comportamenti aggressivi (per evitamento della situazione), reazioni psicologiche (rigidità del corpo) e l'uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere l'attività); l'indice di tollerabilità è stato dedotto dalla presenza di almeno 4 dei 5 comportamenti considerati. In riferimento al movimento del corpo e alla postura si è valutata la presenza/assenza di stereotipie;

- L'indice di felicità è stato ricavato da parametri composti che consistono in sei sotto-parametri come: direzione dello sguardo, suoni prodotti dai partecipanti, espressioni facciali, comportamenti aggressivi (come evitamento della situazione), reazioni psicologiche (rossore, rigidità del corpo) e uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere le attività). La codifica di questi parametri composti prevede una specifica metodologia. Il parametro composto relativo all'indice di felicità sarà ricavato dalla presenza di almeno 5 dei 6 comportamenti considerati.

2) il parametro relativo all'attenzione era:

- lunghezza di fissazione (FL), che è la quantità di tempo (secondi) trascorso dal soggetto a guardare gli elementi rilevanti della fiaba (specifici per ogni scena presentata).

3) il parametro relativo alla memoria era il numero di risposte rievocate correttamente rispetto alle scelte effettuate.

Per la valutazione globale sono state utilizzate le Rett Assessment Rating Scales (RARS) e la GAIRS Check-list. La scala RARS è una scala standardizzata utilizzata per valutare i pazienti con RTT. È organizzata in sette domini: cognitivo, sensoriale, motorio, emotivo, autonomia, caratteristiche tipiche della malattia e comportamento. Le caratteristiche tipiche della malattia e dei domini comportamentali misurano le seguenti caratteristiche: sbalzi d'umore, convulsioni, dispnea, iperattività, ansia, aggressività, bruxismo, crisi oculologiche, epilessia, aerofagia, tensione muscolare e preferenze alimentari. Un totale di 31 elementi è stato generato come indicativo del profilo di RTT. Ogni elemento è dotato di un breve glossario che ne spiega il significato in poche parole. Ogni elemento è valutato su una scala di 4 punti, dove 1 = entro i limiti normali, 2 = anomalia non frequente o bassa, 3 = anomalia frequente o medio-alta e 4 = anomalia forte. Sono possibili valutazioni intermedie; ad esempio, una risposta tra 2 e 3 punti è valutata come 2,5. Per ogni

elemento, il valutatore cerchia il numero corrispondente alla migliore descrizione del paziente. Dopo che un paziente è stato valutato su tutte le 31 voci, un punteggio totale viene calcolato sommando le valutazioni individuali. Questo punteggio totale consente al valutatore di identificare il livello di gravità della RTT, concettualizzato come un continuum che va dai sintomi lievi ai deficit gravi (Mild = 0-55; Moderato = 56-81; Grave = > 81).

La standardizzazione delle scale RARS è stata effettuata tramite una procedura che ha coinvolto un campione di 220 pazienti con RTT, dimostrando che lo strumento è statisticamente valido e affidabile. Più precisamente, sono state calcolate le analisi della distribuzione normale dei punteggi e i punteggi medi della scala erano simili alla mediana e alla modalità. I valori di inclinazione e curtosi, calcolati per la distribuzione del punteggio totale, erano rispettivamente di 0,110 e 0,352. La distribuzione è risultata normale. L'alfa di Cronbach viene utilizzato per determinare la coerenza interna per l'intera scala e le sottoscale. L'alfa totale era 0,912 e la coerenza interna delle sottoscale è alta (da 0,811 a 0,934). La GAIRS è una check-list globale per la valutazione degli dei soggetti con sindrome di Rett; attraverso un'analisi globale, fornisce una panoramica delle diverse aree ed è destinato all'analisi funzionale delle capacità complessive del paziente. La check-list GAIRS è composta da 10 macro-aree: comportamento di base o prerequisito, abilità neuropsicologiche, concetti cognitivi di base, concetti cognitivi avanzati, capacità comunicative, abilità emotive-affettive, abilità motorie della mano, abilità grafomotorie, abilità motorie globali e livello di autonomia nella vita quotidiana.

Per ogni area vengono valutate diverse abilità sequenziali, strutturate gerarchicamente. Vengono valutate un totale di 85 competenze. Ogni abilità ha un punteggio numerico che va da 1 a 5, dove 1 è il livello minimo di capacità e 5 è il livello massimo di capacità per eseguire un'attività specifica. Di seguito, presentiamo

alcuni esempi. Nell'area del comportamento di base, la prima abilità che viene valutata è il contatto visivo spontaneo. Il punteggio di questa abilità è: 1 se il bambino non è in grado di stabilire un contatto visivo spontaneo, 2 se il bambino può stabilire un contatto visivo spontaneo 2/3 volte su 10, 3 se il bambino può stabilire un contatto visivo spontaneo 4/6 volte su 10, 4 se il bambino può stabilire un contatto visivo spontaneo 7/8 volte su 10 e 5 se il bambino stabilisce sempre un contatto invece, la sesta abilità che viene studiata nell'area del motore della mano è la capacità di afferrare e il punteggio è: 1 se il bambino non può afferrare un oggetto sul tavolo, 2 se il bambino può afferrare un oggetto da 5 cm con impugnatura a cubito palmare, 3 se il bambino può afferrare un oggetto da 5 cm con impugnatura palmare.

4.20 Procedura

Questo studio è durato dalla fine di agosto alla fine di settembre 2022. I dati sono stati registrati secondo le seguenti fasi: prima fase, seconda fase e terza fase.

Prima dell'avvio dello studio i professionisti del centro AIRETT hanno contattato la famiglia per telefono per accertarsi della loro disponibilità alla partecipazione e alla somministrazione della valutazione tramite la GAIRS. I genitori sono stati poi invitati a partecipare ad una sessione on line in cui hanno completato la scala RARS (che consente di identificare la gravità dei pazienti con sindrome di Rett)

Dopo queste sessioni, è stata somministrata la GAIRS da tutti i professionisti del Centro AIRETT (un medico, un logopedista e uno psicologo). Tutti i professionisti avevano una formazione specializzata certificata nella sindrome di Rett. Alcuni punteggi di abilità che non possono essere assegnati direttamente durante la valutazione, come la capacità di andare in bagno, sono stati valutati attraverso video o interviste con i genitori. Ogni abilità è stata richiesta dieci volte, ma se il partecipante dava le prime 3 risposte corrette, l'abilità è stata considerata acquisita;

allo stesso modo, se il partecipante dava le prime 3 risposte sbagliate, l'abilità veniva considerata non acquisita. Il tempo totale di somministrazione era di circa 4 ore (intervallo da 3 a 7) ma per i pazienti più gravemente colpiti, era necessario dividere la somministrazione della lista di controllo in più sessioni (2 o 3).

Prima fase

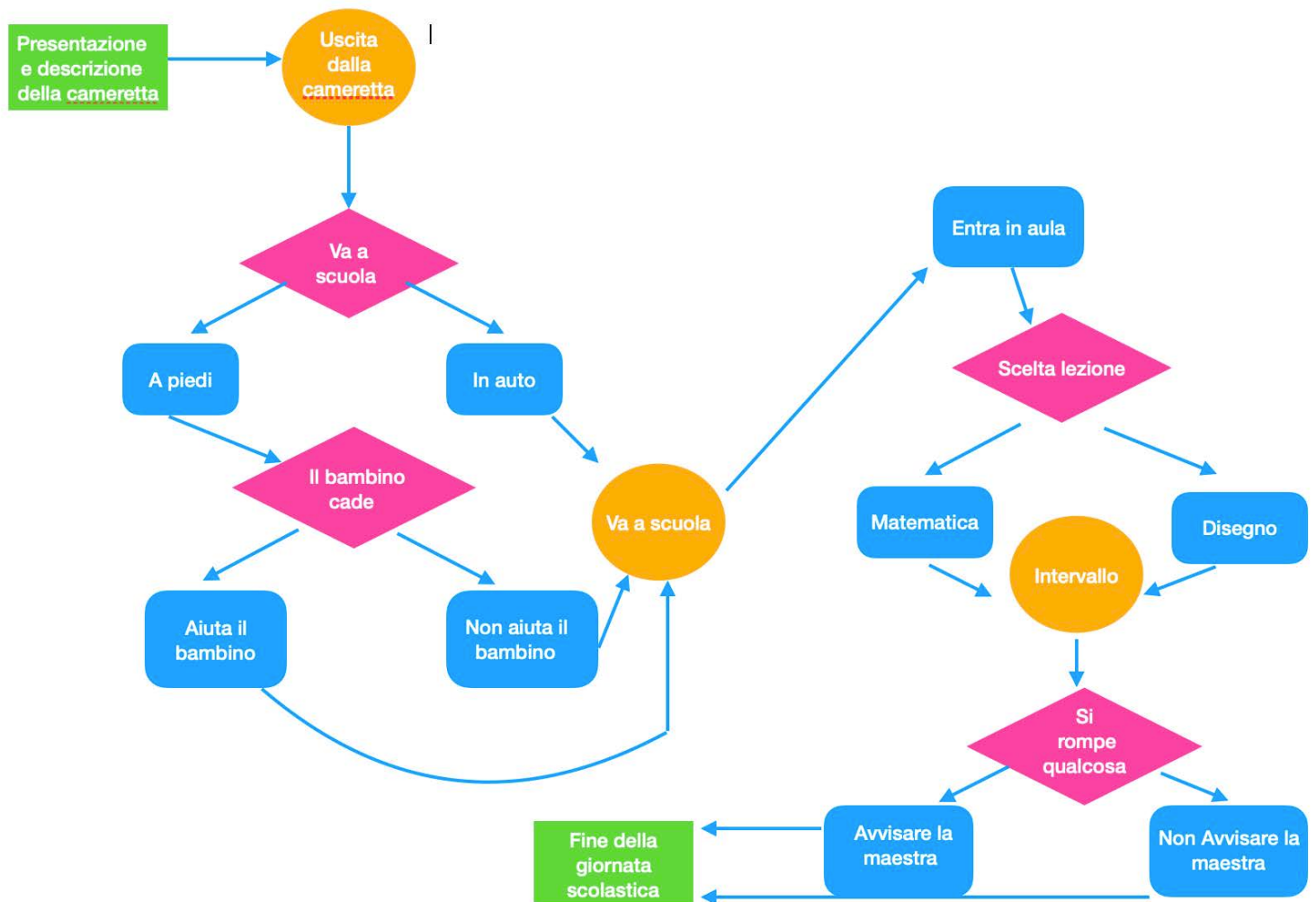
Durante la prima fase, un terapeuta ha valutato le abilità delle bambine attraverso la Scala RARS e la somministrazione della GAIRS Check-list ; ha contato i secondi di attenzione selettiva dall'inizio della fiaba interattiva sino al momento in cui le bambine hanno distolto lo sguardo e ha valutato l'indice di tollerabilità e di felicità di ogni soggetto durante l'attività.

Seconda fase

Durante la seconda fase, il terapeuta ha mostrato la fiaba interattiva ai due gruppi quello sperimentale e quello di controllo.

Durante lo svolgimento della fiaba le partecipanti sono state poste di fronte ad una situazione di vita quotidiana, in particolare quella di una tipica giornata scolastica. La fiaba ha ripreso il concetto di base di un gioco narrativo con scelta a-consequenziale, nel quale si racconta la storia di una protagonista (Anna), la quale deve essere accompagnata durante la sua giornata nelle varie attività scolastiche. L'utente ha avuto quindi la possibilità di scegliere cosa far fare alla protagonista selezionando la risposta fra due alternative proposte con il sistema di puntamento oculare. Data la possibilità di scelta tra i due elementi, le bambine hanno potuto decidere l'andamento della storia. L'interazione con i personaggi della fiaba che coinvolgono l'utente ha consentito quindi di immedesimarsi in una situazione quotidiana con la possibilità decidere l'andamento della storia. In questo caso specifico, sono stati inseriti quattro "eventi-scelta" che allo scopo di attirare l'attenzione della bambina con sindrome di Rett.

Fig. 3 Lo sviluppo della fiaba interattiva con le varie possibilità di scelta.



Terza fase

In una terza fase (A), il terapeuta ha misurato nuovamente tutti i parametri descritti dei per valutare eventuali cambiamenti in entrambi i gruppi di controllo e sperimentale (con possibilità di scelta e senza possibilità di scelta).

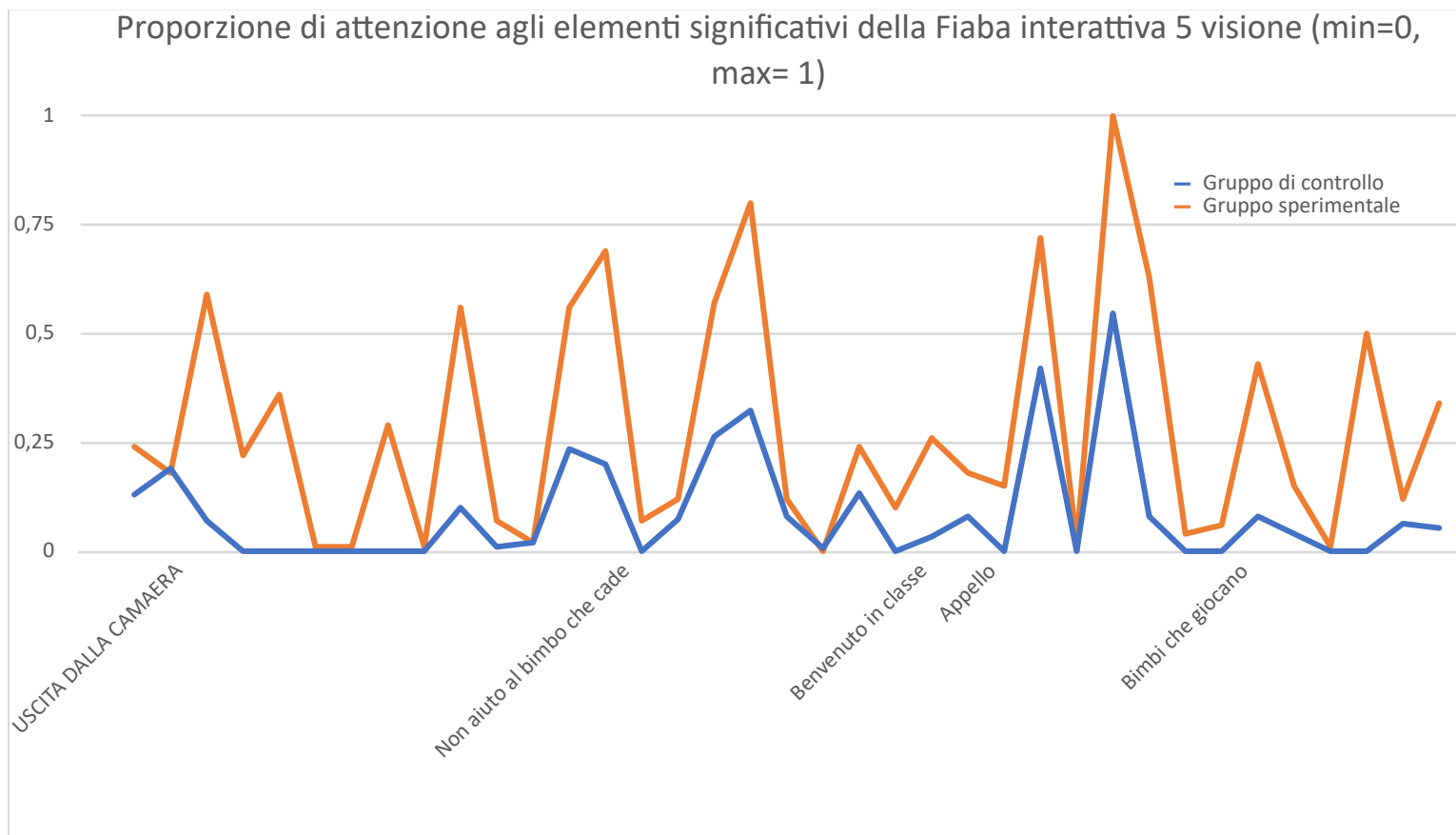
4.21 Risultati

I risultati vengono prima discussi in riferimento al parametro dell'attenzione.

Nel Grafico 1 viene presa in esame la lunghezza delle fissazioni prestata dal

gruppo di controllo e dal gruppo sperimentale a tutti gli elementi della fiaba descritti nello sviluppo della fiaba presentato, in modo particolare, dal momento che ogni sottofase presentava un protagonista o un elemento rilevante, è stata calcolata la proporzione di attenzione che i partecipanti prestavano a ciascun frame (Fig. 2).

Graf. 1. Proporzione di attenzione agli elementi significativi della Fiaba interattiva



per ogni gruppo (min=0; max=1).

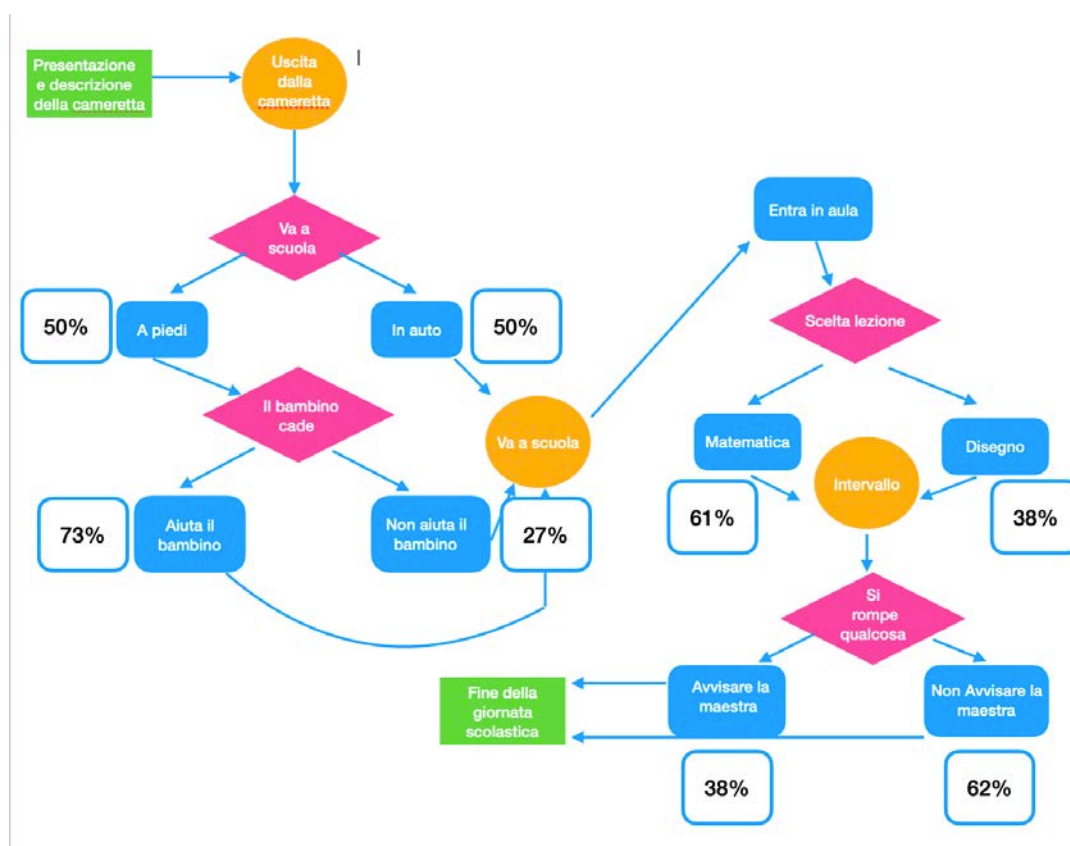
Come si evince l'attenzione presentata dal gruppo sperimentale è maggiore a quella prestata dal gruppo di controllo per tutta la visione della fiaba, $F(1, 349)=18.34, p<.001$. Tale trend rimane costante anche nella quinta visione della fiaba per entrambi i gruppi.

Quanto emerso conferma l'ipotesi di partenza, cioè le partecipanti che grazie all'eye tracking potevano interagire con la storia e con i personaggi (gruppo sperimentale) hanno continuato a guardare più a lungo in termini di secondi di fissazione rispetto al gruppo di controllo e tale maggiore indice di fissazione è

continuato anche nelle presentazioni ripetute della fiaba.

Per quanto riguarda l'indice di apprendimento è stato preso in considerazione il numero di risposte corrette riconosciute rispetto alle scelte che avevano effettuato lungo la fiaba interattiva; quello che è emerso è che le prestazioni sono a volte superiori al 50 % ma in media si attestano attorno al 50% degli indici ripetuti, quindi la prestazione risulta buona. Il fattore fasi non presenta effetti significativi , $F(9,112) = 15,58$ con $p < .06$. Ciò indica una performance abbastanza stabile lungo le prove di ripetizione della fiaba; questo nonostante siano poche quelle che assistono fino alla fine alle 10 ripetizioni ma rimangono costanti nel ricordare le scelte che hanno effettuato. A proposito delle scelte c'è anche da evidenziare che vi è un indice di costanza nelle scelte che si attesta intorno al 38-50%. Questo ci fa comprendere che le bambine nel corso delle varie ripetizioni tendevano a cambiare le scelte effettuate.

La figura. 3 Riporta la percentuale delle scelte effettuate dalle bambine durante la presentazione della fiaba.



Tab. 2 Medie e deviazioni standard relative alle scelte corrette effettuate per tutte le ripetizioni della fiaba.

	Media	Deviazione Standard
<i>N° di Scelte corrette effettuate</i>		
1° presentazione	2,5	0,70
2° presentazione	3,00	1,41
3° presentazione	1,72	1,81
4° presentazione	2,00	1,41
5° presentazione	2,00	0,70
6° presentazione	1,5	1,41
7° presentazione	2,00	0,70
8° presentazione	1,5	0,70
9° presentazione	2,5	0
10° presentazione	3,00	0

Tale parametro è stato preso in considerazione unicamente in riferimento al gruppo sperimentale che poteva effettuare le scelte durante la visione della fiaba mentre il gruppo di controllo non usufruiva di questa possibilità.

Per quanto riguarda l'indice di felicità, è stato ricavato da parametri compositi che consistono in sei sotto-parametri come: direzione dello sguardo, suoni prodotti dai partecipanti, espressioni facciali, reazioni psicologiche (rossore, rigidità del corpo) e uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere le attività). La codifica di questi parametri compositi prevede una specifica metodologia. Il parametro composito relativo all'indice di felicità sarà ricavato dalla sommatoria dei comportamenti considerati.

L'indice di tollerabilità è stato codificato attraverso l'osservazione di risposte comportamentali non verbali dei partecipanti all'esposizione alla fiaba interattiva

tramite la presenza o l'assenza di determinati parametri: espressioni facciali (disgusto, rabbia, tristezza), comportamenti aggressivi (per evitamento della situazione), reazioni psicologiche (rigidità del corpo) e l'uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere l'attività); l'indice di tollerabilità è stato dedotto dalla sommatoria dei comportamenti considerati.

La tabella 3. Presenta le medie e le deviazioni standard relative alle 5 presentazioni della fiaba; si è deciso di non utilizzare le ultime fasi in quanto pochi soggetti hanno proseguito nella visione fino alla decima ripetizione.

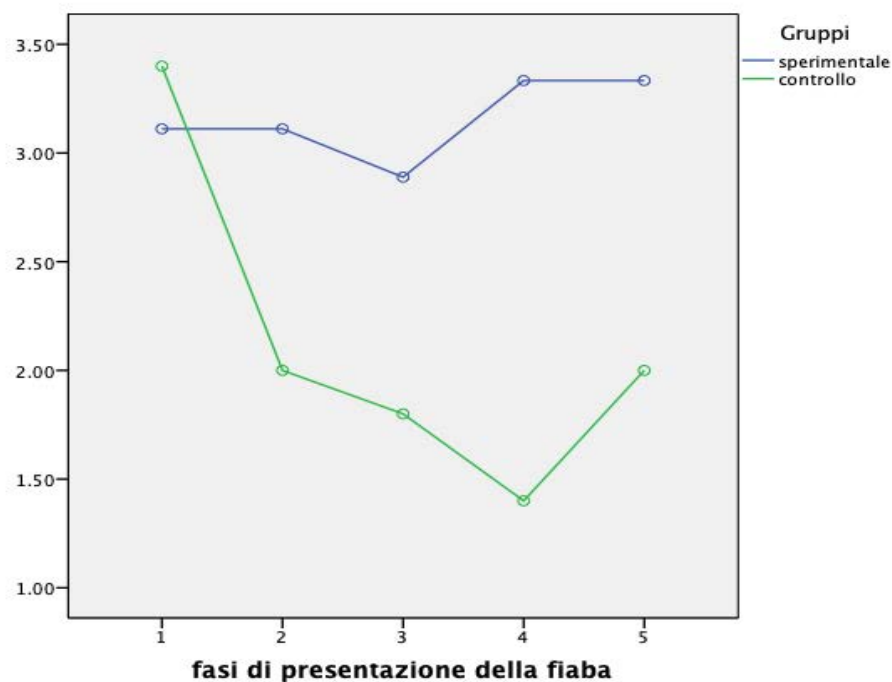
Tab. 3 Medie e deviazioni standard relative all'indice di felicità durante le 5 presentazioni della fiaba.

		Media	Deviazione Standard
<i>Indice di felicità</i>			
1° presentazione	Gruppo sperimentale	3,11	0,78
	Gruppo di controllo	3,4	1,51
2° presentazione	Gruppo sperimentale	3,11	1,05
	Gruppo di controllo	2,00	1,41
3° presentazione	Gruppo sperimentale	2,88	1,16
	Gruppo di controllo	1,8	1,30
4° presentazione	Gruppo sperimentale	3,33	1,31
	Gruppo di controllo	1,4	0,89
5° presentazione	Gruppo sperimentale	3,33	1,00
	Gruppo di controllo	2,00	1,41

Il fattore gruppi presenta effetti significativi, $F(1, 18) = 6,43$, $p < .02$; ciò indica che le bambine appartenenti al gruppo sperimentale tendevano ad avere indici

di felicità più alti rispetto alle bambine del gruppo di controllo. Anche l'interazione gruppi X fasi di presentazione della fiaba è significativa infatti $F(1,18) = 3,81$, $p < .05$. Ciò indica che nella fase iniziale i due gruppi non si differenziano in maniera significativa infatti il t per il confronto è pari a 0.96 , $p = .22$. Ciò significa che nella prima fase non ci sono differenze significative ma già dalle seconda presentazione della fiaba i dati cambiano nel senso che si ha un aumento dell'indice di felicità delle bambine che hanno partecipato al gruppo sperimentale rispetto a quelle che hanno partecipato al gruppo di controllo. Dal campione è stata esclusa una bambina del gruppo di controllo in quanto presentava un indice di felicità costante a prescindere dallo stimolo presentato mentre sono state incluse solo le bambine che hanno manifestato un cambiamento durante la visione.

Grafico 4 Indice di felicità durante le 5 presentazioni della fiaba.



La tabella 4 presenta media e deviazione standard relativa all'indice di tollerabilità.

Tab. 4 Medie e deviazioni standard relative all'indice di tollerabilità.

		Media	Deviazione Standard
<i>Indice di tollerabilità</i>			
1° presentazione	Gruppo sperimentale	0,42	0,76
	Gruppo di controllo	0,55	1,50
2° presentazione	Gruppo sperimentale	0,68	0,79
	Gruppo di controllo	0,88	1,36
3° presentazione	Gruppo sperimentale	0,42	0,75
	Gruppo di controllo	0,57	0,97
4° presentazione	Gruppo sperimentale	0,53	0,77
	Gruppo di controllo	0,4	0,54
5° presentazione	Gruppo sperimentale	0,66	0,98
	Gruppo di controllo	0,8	1,09

Come è possibile vedere dalla tabella i dati sono pressoché costanti quindi i due gruppi non si differenziano e l'indice di intollerabilità è basso potendo andare da 0 fino a 3; questo significa che non si sono verificati vissuti di invasività o di fuga durante la visione della fiaba.

4.22 Discussione

Gli obiettivi principali di questo terzo studio erano valutare se l'uso della fiaba interattiva costruita secondo i parametri dei Serious Game (con possibilità di effettuare delle scelte e di interagire con i personaggi), presentata avvalendosi dei sistemi di puntamento oculare poteva incrementare la motivazione, l'attenzione

selettiva e migliorare l'apprendimento nei soggetti con Sindrome di RTT; per raggiungere questo obiettivo due gruppi (uno sperimentale ed uno di controllo) sono stati sottoposti alla visione di una fiaba interattiva appositamente creata per la RTT; durante la presentazione alcune bambine hanno quindi potuto effettuare delle scelte mentre altre hanno solo guardato la fiaba in modalità non interattiva. Tutte le partecipanti hanno potuto avvalersi di un sistema di puntamento oculare che ha consentito di poter quindi analizzare dati relativi a parametri di attenzione e di fissazione in maniera oggettiva. Per poter indagare la motivazione dei pazienti con RTT sono stati analizzati indici di felicità e di tollerabilità dello strumento come parametri per poter misurare la motivazione e quindi il coinvolgimento emotivo durante la visione e la presenza di eventuali comportamenti di fuga o di fastidio dati dall'esposizione allo strumento. Per poter misurare se si verificava un apprendimento durante la visione al termine di ogni presentazione da un minimo di 1 ad un massimo di 10, è stato chiesto alle bambine di rievocare le scelte effettuate.

Nel complesso, i risultati del presente studio sono coerenti con i lavori presenti in letteratura (Sánchez-Peris & Sedeño, 2010) relativi all'utilizzo dei SG in contesti riabilitativi; anche nel nostro studio è infatti emerso che le bambine che hanno avuto la possibilità di usufruire della fiaba in maniera interattiva, e quindi operando delle scelte, hanno prestato maggior attenzione alla fiaba ma hanno anche avuto tempi di fissazione più lunghi alle differenti situazioni presentate; ciò inoltre si è manifestato in maniera costante durante le presentazioni rispetto alle bambine che non hanno potuto effettuare delle scelte. Rispetto alla correlazione fra l'aumento della motivazione e la capacità di rievocare le scelte effettuate solo la metà del campione rievocava correttamente le scelte effettuate. Significativo è stato però il cambiamento nelle scelte operato dalle bimbe durante le presentazioni a testimoniare l'interesse ad esplorare nuovi percorsi; inoltre a fronte di un cambiamento nelle scelte è rimasta comunque costante la capacità di rievocarle correttamente.

In conclusione questo studio ha ampliato le conoscenze relative all'utilizzo dei SG nella Sindrome di RTT; pur necessitando di ampliare il campione e il numero di presentazioni della Fiaba per poter meglio indagare gli aspetti esaminati

Conclusioni

I risultati dei tre studi sperimentali si orientano verso un'unica direzione, quella di dare maggior significato alla vita di persone con disabilità multipla e in questo caso specifico dei soggetti affetti da sindrome di Rett. Questa sindrome di recente scoperta porta chi ne è affetto a fare i conti con sfide continue data dall'impossibilità di raggiungere un'autonomia di base, nella maggior parte dei casi di poter camminare o utilizzare le mani in maniera funzionale ed anche di poter comunicare i propri bisogni; tali sfide vengono affrontate non solo dal soggetto in prima persona ma anche da tutte le figure che ruotano attorno ad esso e che si trovano a fare i conti con tutte le difficoltà che la cura e l'accudimento richiedono nel quotidiano. Nella presente tesi si è cercato di andare oltre le difficoltà ed oltre quello che può essere un'assistenza di base credendo fortemente nella modificabilità e nella neuroplasticità intesa, come sostenuto da Jellinger (2022), come la *“capacità del cervello di modificare la propria struttura in risposta all'esperienza vissuta”* e sostenendo che indipendentemente dalle difficoltà di ognuno tutti abbiano diritto a poter imparare e a farlo attraverso lo strumento migliore.

I risultati dei tre studi che hanno testato tecnologie differenti al servizio del principio della neuroplasticità e della modificabilità, sono in linea con la letteratura attuale che sostiene come tale modificazione strutturale sia conseguente alla capacità di adattarsi agli stimoli provenienti dall'ambiente e quindi anche a quelli prodotti dalle macchine e dalle tecnologie” (Gallina, 2019; Cheing, 2023). Come riportato in una recente revisione sistematica (Weidant et al., 2020), emergono diverse prove sulla presenza di questa capacità di modificazione strutturale sia nei bambini che negli adolescenti in risposta a interventi e training dipendenti dalle varie esperienze sia in soggetti a sviluppo tipico che in soggetti affetti da patologie neurodegenerative (Tavazzi et al., 2021).

Quanto emerso è in linea anche con quanto già studiato in letteratura rispetto alla sindrome di Rett dove è già stato appurato come attraverso training sistematici di riabilitazione anche questi soggetti possano avere dei miglioramenti sia per quanto

riguarda gli aspetti cognitivi (Fabio et al., 2009; Fabio et al., 2018; Fabio et al., 2020) sia per quanto riguarda gli aspetti di riabilitazione motoria (Fabio et al., 2022), non trascurando il piacere e la motivazione dell'imparare.

Seguendo i primi risultati promettenti riportati in letteratura e tenendo conto dei deficit specifici che le pazienti con RTT hanno proprio nei canali di entrata e decodifica delle informazioni, attraverso i lavori di ricerca illustrati si è tentato di trovare degli strumenti che potessero stimolare la loro motivazione in quanto questa è strettamente connessa agli aspetti attentivi e ai processi di apprendimento (Gkora, 2023).

Il primo *leitmotiv* di questo lavoro di tesi è quindi aumentare l'attenzione grazie all'aumento dell'aspetto motivazionale legato al materiale presentato. Kamil et al. (2008) suggeriscono che la motivazione nell'apprendimento si riferisce al fatto che gli studenti abbiano il "desiderio, la disposizione e la ragione per impegnarsi in un compito o un'attività". D'altra parte, le difficoltà di apprendimento sono definite come un insieme di disturbi dello sviluppo neurologico a base biologica che causano anomalie cognitive, così come sintomi associati a disturbi emotivi e comportamentali. Sono una combinazione di fattori genetici, epigenetici e ambientali che alterano la capacità del cervello di riconoscere o elaborare in modo efficace e accurato le informazioni verbali o non verbali e colpiscono l'11,4% di tutti i bambini in età scolare fra le quali appunto anche la bambine con RTT.

Anche se la motivazione gioca un ruolo importante nel successo accademico di tutti gli studenti, le bambine con RTT appaiono quindi più vulnerabili alla mancanza di motivazione durante la loro istruzione con alta probabilità che sia la mancanza di motivazione che i problemi di attenzione influenzino lo sforzo di apprendimento di queste bambine.

Il secondo filo conduttore che collega i tre lavori è sicuramente l'ausilio delle nuove tecnologie a supporto della riabilitazione dello sviluppo neurologico che ha guadagnato un maggiore interesse negli ultimi decenni.

Diversi nuovi approcci di riabilitazione che utilizzano le tecnologie in modi differenti, che vanno dal neurofeedback, alla teleriabilitazione, agli interventi ad-hoc

basati sull'utilizzo del computer, sono stati utilizzati in questo campo specifico e si sono dimostrati utili (Damianidou et al., 2018; Lancioni, 2018).

Nel primo studio dedicato alla teleriabilitazione l'accento è stato posto infatti sull'esigenza di poter rendere tale riabilitazione (sia motoria che cognitiva) al servizio di tutti portando la riabilitazione a casa e riducendo quindi il carico delle famiglie; nel secondo studio si è provato a portare a casa di chi non può frequentare quella che è l'esperienza di apprendimento non trascurando il piacere di socializzare con altri soggetti di pari età e competenza, cosa molto difficile per persone affette da una Sindrome rara e che sarebbe stato impossibile senza la possibilità di ritrovarsi connessi nello stesso "setting" di apprendimento; nell'ultimo studio si è posta l'attenzione invece su come rendere maggiormente coinvolgente la visione di una fiaba, avendo come presupposto che la possibilità di scegliere e quindi di interagire agisca positivamente sul coinvolgimento e di conseguenza sulla motivazione poi ad apprendere.

Gli studi riportati presentano ad ogni modo alcune limitazioni: in primo luogo la generalizzazione dei dati in contesto internazionale in quanto le bambine italiane vivono una situazione scolastica inclusiva che consente loro un confronto continuo con i bambini a sviluppo tipico normodotati; per tale ragione potrebbe essere difficile generalizzare alcuni dati ottenuti in un contesto che non presenta tali caratteristiche.

In secondo luogo un altro limite potrebbe essere rappresentato dall'ampio range di età del campione partecipante ai tre studi che ha visto coinvolte sia bambine molto piccole che ragazze adulte. Tale scelta di includere soggetti con un'ampia differenza di età è stata supportata dal fatto che non sia tutt'ora chiaro se le persone che hanno deficit cognitivi così importanti come nel caso delle pazienti con RTT, ragionino sulla base di quella che può essere l'età anagrafica oppure cronologica in quanto presentano specifici deficit cognitivi che le possono portare ad apprezzare, in un'età cronologica adulta ad esempio stimoli che possono invece comunemente essere associati ad una età molto inferiore (come ad es. un peluche oppure una canzoncina); così come a causa appunto dei suddetti limiti è possibile, pur nel rispetto delle loro caratteristiche individuali e cronologiche che vengano esposte ad

un vissuto quotidiano non coerente con l'età di appartenenza rendendo quindi la questione molto complessa.

Rispetto a ipotesi future di ricerca, dal momento che è stata comprovata l'efficacia delle tecnologie per poter motivare maggiormente soggetti affetti da multi-disabilità, si potrebbero testare modalità ulteriormente immersive come ad esempio riproporre la "Fiaba interattiva" in un contesto di Realtà Virtuale fornendo alle bambine la possibilità di vivere esperienze di vita e di apprendimento che le portino ad essere più maggiormente coinvolte non solo in esperienze che le tengano attivate da un punto di vista attentivo e partecipativo, ma che consentano loro di essere sempre più coinvolte nei processi di scelta e decisionali andando nell'ottica di una sempre maggiore interattività.

Riferimenti bibliografici

- Abdullah, F. P. Y., Cheong, K. W., Alizadeh, F., & Poon, C. H. (2021). The role of instructional scaffolding to facilitate problem solving skills in music improvisation. *MIER Journal of Educational Studies Trends and Practices*, 103-117.
- Agostini, M., Moja, L., Banzi, R., Pistotti, V., Tonin, P., Venneri, A., & Turolla, A. (2015). Telerehabilitation and recovery of motor function: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 21(4), 202-213.
- Ahonniska-Assa, J., Polack, O., Saraf, E., Wine, J., Silberg, T., Nissenkorn, A., & Ben-Zeev, B. (2018). Assessing cognitive functioning in females with rett syndrome by eye-tracking methodology. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(1), 39-45.
- Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (1999a). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23(2), 185-188.
- Amir, R. E., & Zoghbi, H. Y. (2000). Rett syndrome: Methyl-CpG-binding protein 2 mutations and phenotype–genotype correlations. *American Journal of Medical Genetics*, 97(2), 147-152.
- Amoako, A. N., & Hare, D. J. (2020). Non-medical interventions for individuals with rett syndrome: A systematic review. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 33(5), 808-827.
- Anderson, G. M. (2008). The potential role for emergence in autism. *Autism Research*, 1(1), 18-30.
- Annaz, D., Campbell, R., Coleman, M., Milne, E., & Swettenham, J. (2012). Young children with autism spectrum disorder do not preferentially attend to biological motion. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 401-408.

- Antonietti, A., Castelli, I., Fabio, R. A., & Marchetti, A. (2003). *La sindrome di Rett. prospettive e strumenti per l'intervento*. Carocci.
- Antonietti, A., Castelli, I., Fabio, R. A., & Marchetti, A. (2004). Quando mancano le parole: Training non-verbali per" insegnare" la comprensione della mente nella sindrome di Rett (relazione presentata al seminario di studi del 6 maggio 2003 università cattolica del sacro cuore, brescia). *Scuola Materna*, 10, 7-11.
- Antonio, G., Capri, T., Fabio, R. A., Paola, P., Alessandra, F., & Gabriella, M. (2018). Transcranial direct current stimulation (tdcs) and cognitive empowerment for the functional recovery of diseases with chronic impairment and genetic etiopathogenesis. *Advances in genetics research*, 18, 179-196. Nova Science Publisher.
- Aruanno, B., Garzotto, F., Torelli, E., & Vona, F. (2018). HoloLearn: Wearable mixed reality for people with neurodevelopmental disorders (NDD). Paper presented at the *Proceedings of the 20th International ACM SIGACCESS Conference on Computers and Accessibility*, 40-51.
- Badr, G. G., Witt-Engerström, I., & Hagberg, B. (1987). Brain stem and spinal cord impairment in rett syndrome: Somatosensory and auditory evoked responses investigations. *Brain and Development*, 9(5), 517-522.
- Bakken, S., Grullon-Figueroa, L., Izquierdo, R., Lee, N., Morin, P., Palmas, W., Starren, J. (2006). Development, validation, and use of english and spanish versions of the telemedicine satisfaction and usefulness questionnaire. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 13(6), 660-667.
- Banerjee, A., Miller, M. T., Li, K., Sur, M., & Kaufmann, W. E. (2019). Towards a better diagnosis and treatment of rett syndrome: A model synaptic disorder. *Brain*, 142(2), 239-248.

- Baptista, P. M., Mercadante, M. T., Macedo, E. C., & Schwartzman, J. S. (2006). Cognitive performance in rett syndrome girls: A pilot study using eyetracking technology. *Journal of Intellectual Disability Research*, 50(9), 662-666.
- Bebbington, A., Anderson, A., Ravine, D., Fyfe, S., Pineda, M., De Klerk, N., Kaufmann, W. E. (2008). Investigating genotype–phenotype relationships in rett syndrome using an international data set. *Neurology*, 70(11), 868-875.
- Beilock, S. L., & Gray, R. (2012). From attentional control to attentional spillover: A skill-level investigation of attention, movement, and performance outcomes. *Human Movement Science*, 31(6), 1473-1499.
- Berger-Sweeney, J. (2011). Cognitive deficits in rett syndrome: What we know and what we need to know to treat them. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 637-646.
- Bersani, F., di Giacomo, E., Inganni, C., Morra, N., Simone, M., & Valentini, M. (2014). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali quinta edizione (DSM-5), traduzione di volume.
- Boban, S., Wong, K., Epstein, A., Anderson, B., Murphy, N., Downs, J., & Leonard, H. (2016). Determinants of sleep disturbances in rett syndrome: Novel findings in relation to genotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(9), 2292-2300.
- Brennan, D. M., Mawson, S., & Brownsell, S. (2009). Telerehabilitation: Enabling the remote delivery of healthcare, rehabilitation, and self management. *Advanced technologies in rehabilitation*, 231-248. IOS Press.
- Broadhead, G. D. (1986). Adapted physical education research trends; 1970-1990. *Adapted Physical Activity Quarterly*, 3(2), 104-111.
- Brown, A. L., & Palincsar, A. S. (1987). *Reciprocal teaching of comprehension strategies: A natural history of one program for enhancing learning*. Ablex Publishing.

- Butcher, J. (2020). Public-private virtual-school partnerships and federal flexibility for schools during COVID-19. *Special Edition Policy Brief*.
- Caprì, T., Fabio, R. A., Iannizzotto, G., & Nucita, A. (2020). The TCTRS project: A holistic approach for telerehabilitation in rett syndrome. *Electronics*, 9(3), 491.
- Caprì, T., Gugliandolo, M. C., Iannizzotto, G., Nucita, A., & Fabio, R. A. (2021a). The influence of media usage on family functioning. *Current Psychology*, 40, 2644-2653.
- Cardullo, S., GAMBERINIlab, L., Milan, S., & MAPELLIlab, D. (2016a). Rehabilitation tool: A pilot study on a new neuropsychological interactive training system. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2015*, 168.
- Carson, R. (2017). Sensorimotor learning: Neurocognitive mechanisms and individual differences.
- Cervi, F., Saletti, V., Turner, K., Peron, A., Bulgheroni, S., Taddei, M., . . . Vignoli, A. (2020). The TAND checklist: A useful screening tool in children with tuberous sclerosis and neurofibromatosis type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 1-11.
- Chahrour, M., & Zoghbi, H. Y. (2007). The story of rett syndrome: From clinic to neurobiology. *Neuron*, 56(3), 422-437.
- Chapleau, C. A., Lane, J., Larimore, J., Li, W., Pozzo-Miller, L., & Percy, A. K. (2013). Recent progress in rett syndrome and MeCP2 dysfunction: Assessment of potential treatment options. *Future Neurology*, 8(1), 21-28.
- Cheng, H., Lin, C., Tseng, S., Peng, C., & Lai, C. (2023a). Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with visual feedback training in improving neuroplasticity and lower limb function after chronic stroke: A pilot study. *Biology*, 12(4), 515.

- Cheng, H., Lin, C., Tseng, S., Peng, C., & Lai, C. (2023b). Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with visual feedback training in improving neuroplasticity and lower limb function after chronic stroke: A pilot study. *Biology*, 12(4), 515.
- Coleman, J. J., Frymark, T., Franceschini, N. M., & Theodoros, D. G. (2015). Assessment and treatment of cognition and communication skills in adults with acquired brain injury via telepractice: A systematic review. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 24(2), 295-315.
- Cooley Coleman, J. A., Fee, T., Bend, R., Louie, R., Annese, F., Stallworth, J., Skinner, S. (2022). Mosaicism of common pathogenic MECP2 variants identified in two males with a clinical diagnosis of rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188(10), 2988-2998.
- Cooper, J. (2001). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edn, text revision)(DSM–IV–TR) washington, DC: American psychiatric association 2000. 943 pp.£ 39.99 (hb). ISBN 0 89042 025 4. *The British Journal of Psychiatry*, 179(1), 85.
- Cooper, J. O., Heron, T. E., & Heward, W. L. (2020). *Applied behavior analysis* Pearson UK.
- Corti, C., Oldrati, V., Oprandi, M. C., Ferrari, E., Poggi, G., Borgatti, R., Bardoni, A. (2019). Remote technology-based training programs for children with acquired brain injury: A systematic review and a meta-analytic exploration. *Behavioural Neurology*.
- Costa, A. L., & Garmston, R. J. (2015). *Cognitive coaching: Developing self-directed leaders and learners* Rowman & Littlefield.
- Cuddapah, V. A., Pillai, R. B., Shekar, K. V., Lane, J. B., Motil, K. J., Skinner, S. A., Kaufmann, W. E. (2014a). Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation

type is associated with disease severity in rett syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 51(3), 152-158.

- Damianidou, D., Foggett, J., Arthur-Kelly, M., Lyons, G., & Wehmeyer, M. L. (2018a). Effectiveness of technology types in employment-related outcomes for people with intellectual and developmental disabilities: An extension meta-analysis. *Advances in Neurodevelopmental Disorders*, 2, 262-272.
- Davies, D. K., Stock, S. E., Davies, C. D., & Wehmeyer, M. L. (2018). A cloud-supported app for providing self-directed, localized job interest assessment and analysis for people with intellectual disability. *Advances in Neurodevelopmental Disorders*, 2, 199-205.
- de Breet, L. H., Townend, G. S., Curfs, L. M., Kingma, H., Smeets, E. E., Lucieer, F., . . . van de Berg, R. (2019). Challenges in evaluating the oculomotor function in individuals with rett syndrome using electronystagmography. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(2), 262-269.
- Demiris, G., Speedie, S. M., & Finkelstein, S. (2001). Change of patients' perceptions of TeleHomeCare. *Telemedicine Journal and E-Health*, 7(3), 241-248.
- Demiris, G., Speedie, S. M., & Hicks, L. L. (2004). Assessment of patients' acceptance of and satisfaction with teledermatology. *Journal of Medical Systems*, 28, 575-579.
- Diehl, J. J., Schmitt, L. M., Villano, M., & Crowell, C. R. (2012). The clinical use of robots for individuals with autism spectrum disorders: A critical review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 249-262.
- Dixon-Krauss, L. (2000). *Vygotskij nella classe. potenziale di sviluppo e mediazione didattica*. Edizioni Erickson.
- Djukic, A., McDermott, M. V., Mavrommatis, K., & Martins, C. L. (2012). Rett syndrome: Basic features of visual processing—A pilot study of eye-tracking. *Pediatric Neurology*, 47(1), 25-29.

- Dovigo, L., Caprì, T., Iannizzotto, G., Nucita, A., Semino, M., Giannatiempo, S., . . . Fabio, R. A. (2021). Social and cognitive interactions through an interactive school service for RTT patients at the COVID-19 time. *Frontiers in Psychology*, *12*, 676238.
- Downs, J., Torode, I., Wong, K., Ellaway, C., Elliott, E. J., Christodoulou, J., Askin, G. N. (2016). The natural history of scoliosis in females with Rett syndrome. *Spine*, *41*(10), 856-863.
- Downs, J., Stahlhut, M., Wong, K., Syhler, B., Bisgaard, A., Jacoby, P., & Leonard, H. (2016). Validating the rett syndrome gross motor scale. *PloS One*, *11*(1), e0147555.
- Downs, J., Torode, I., Wong, K., Ellaway, C., Elliott, E. J., Izatt, M. T., . . . Leonard, H. (2016). Surgical fusion of early onset severe scoliosis increases survival in rett syndrome: A cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*(6), 632-638.
- Durkin, K., Boyle, J., Hunter, S., & Conti-Ramsden, G. (2015). Video games for children and adolescents with special educational needs. *Zeitschrift Für Psychologie*.
- Duss, L. (1940). La methode des fables en psychanalyse. *Arch.Psychol*, *28*.
- Dweck, C. S., & Master, A. (2009). Self-th eories and motivation: Students' beliefs about intelligence. *Handbook of motivation at school* (pp. 137-154) Routledge.
- Evans, R. W., Burch, R. C., Frishberg, B. M., Marmura, M. J., Mechtler, L. L., Silberstein, S. D., & Turner, D. P. (2020). Neuroimaging for migraine: The american headache society systematic review and evidence-based guideline. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *60*(2), 318-336.
- Fabio, R. A., & Pellegatta, B. (2005). *Attività di potenziamento cognitivo, vol. 1*. Erikson.

- Fabio, R. A., & Fabio, R. A. (2003). *L'attenzione. fisiologia, patologie e interventi riabilitativi*. Franco Angeli.
- Fabio, R. A., Magaudda, C., Caprì, T., Towey, G. E., & Martino, G. (2018). Choice behavior in rett syndrome: The consistency parameter. *Life Span and Disability*, 21(1), 47-62.
- Fabio, R. A., Antonietti, A., Castelli, I., & Marchetti, A. (2009). Attention and communication in rett syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(2), 329-335.
- Fabio, R. A., Billeci, L., Crifaci, G., Troise, E., Tortorella, G., & Pioggia, G. (2016). Cognitive training modifies frequency EEG bands and neuropsychological measures in rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 53, 73-85.
- Fabio, R. A., & Caprì, T. (2017). The executive functions in a sample of italian adults with ADHD: Attention, response inhibition and planning/organization. *Mediterranean Journal of Clinical Psychology*, 5(3).
- Fabio, R. A., Caprì, T., Buzzai, C., Pittalà, V., & Gangemi, A. (2019). Auditory and visual oddball paradigm evaluated through P300 in five girls with rett syndrome. *Neuroquantology*, 17(7).
- Fabio, R. A., Caprì, T., & Martino, G. (2019). *Understanding rett syndrome: A guide to symptoms, management and treatment*. Routledge.
- Fabio, R. A., Capri, T., Nucita, A., Iannizzotto, G., & Mohammadhasani, N. (2018). Eye-gaze digital games improve motivational and attentional abilities in RETT syndrome. *Defektoloska Teorija i Praktika*, 19(3-4), 105-126.
- Fabio, R. A., Castelli, I., Marchetti, A., & Antonietti, A. (2013). Training communication abilities in rett syndrome through reading and writing. *Frontiers in Psychology*, 4, 911.

- Fabio, R. A., Colombo, B., Russo, S., Cogliati, F., Masciadri, M., Foglia, S., Tavian, D. (2014). Recent insights into genotype–phenotype relationships in patients with rett syndrome using a fine grain scale. *Research in Developmental Disabilities, 35(11)*, 2976-2986.
- Fabio, R. A., Gangemi, A., Capri, T., Budden, S., & Falzone, A. (2018). Neurophysiological and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in three girls with rett syndrome with chronic language impairments. *Research in Developmental Disabilities, 76*, 76-87.
- Fabio, R. A., Gangemi, A., Semino, M., Vignoli, A., Priori, A., Canevini, M. P., . . . Capri, T. (2020). Effects of combined transcranial direct current stimulation with cognitive training in girls with rett syndrome. *Brain Sciences, 10(5)*, 276.
- Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Antonietti, A., & Budden, S. (2009a). The role of stereotypies in overselectivity process in rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities, 30(1)*, 136-145.
- Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Capri, T., & Semino, M. (2022). Repeated motor training on attention reaching skills and stereotypies in Rett syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice, 9(5)*, 637-646.
- Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Oliva, P., & Murdaca, A. M. (2011). The increase of attention in rett syndrome: A pre-test/post-test research design. *Journal of Developmental and Physical Disabilities, 23*, 99-111.
- Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Semino, M., & Capri, T. (2021). Longitudinal cognitive rehabilitation applied with eye-tracker for patients with rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities, 111*, 103891.
- Fabio, R. A., Martinazzoli, C., & Antonietti, A. (2005). Development and standardization of the “Rars”(Rett Assessment Rating Scale). *Life Span Disabil, 8(2)*.

- Fabio, R. A., Martino, G., Capri, T., Giaccherio, R., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Vignoli, A. (2018). Long chain poly-unsaturated fatty acid supplementation in rett syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Asian Journal of Clinical Nutrition*, 10(1), 37-46.
- Fabio, R. A., Pergolizzi, G., Nucita, A., Iannizzotto, G., & Capri, T. (2021a). The role of a virtual avatar in attention and memory tasks in rett syndrome. *BMC Neurology*, 21(1), 223.
- FAFHPHM, Carol Bower MB BS MSc PhD. (1998). Is the girl with rett syndrome normal at birth? *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40(2), 115-121.
- Febrianti, D. N., & Purwaningrum, J. P. (2021). Jerome bruner's theory of learning to improve basic school students' understanding of numbers by learning in stage. *Mathematics Education Journal*, 5(1).
- Fehr, S., Wilson, M., Downs, J., Williams, S., Murgia, A., Sartori, S., Psoni, S. (2013). The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *European Journal of Human Genetics*, 21(3), 266-273.
- Ferreira, M., & Teive, H. (2020a). Hand stereotypies in Rett syndrome. *Pediatric Neurology Briefs*, 34.
- Feuerstein, R. (1980). *Instrumental enrichment: An intervention program for cognitive modifiability*. Univ Park Press.
- Feuerstein, R., Klein, P. S., & Tannenbaum, A. J. (1991). *Mediated learning experience (MLE): Theoretical, psychosocial and learning implications*. Freund Publishing House Ltd.
- Feuerstein, R., Rand, Y., Rynders, J. E., Feuerstein, R., Rand, Y., & Rynders, J. E. (1988). *Mediated learning experience: What makes it powerful?* Springer.

- Foxx, R. M. (1996). Twenty years of applied behavior analysis in treating the most severe problem behavior: Lessons learned. *The Behavior Analyst, 19*, 225-235.
- Gallina, J. (2022). Alpha oscillations index the functionality and the plastic changes of the visual system.
- García-Redondo, P., García, T., Areces, D., Núñez, J. C., & Rodríguez, C. (2019). Serious games and their effect improving attention in students with learning disabilities. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 16*(14), 2480.
- Gaschler, R., Schwager, S., Umbach, V. J., Frensch, P. A., & Schubert, T. (2014). Expectation mismatch: Differences between self-generated and cue-induced expectations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 46*, 139-157.
- Getz, H., Snider, S., Brennan, D., & Friedman, R. (2016). Successful remote delivery of a treatment for phonological alexia via telerehab. *Neuropsychological Rehabilitation, 26*(4), 584-609.
- Gillberg, M. (1997). Human sleep/wake regulation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 41*(S110), 8-10.
- Giordano, A., Bonometti, G. P., Vanoglio, F., Paneroni, M., Bernocchi, P., Comini, L., & Giordano, A. (2016). Feasibility and cost-effectiveness of a multidisciplinary home-telehealth intervention programme to reduce falls among elderly discharged from hospital: Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics, 16*, 1-7.
- Gkora, V., & Karabatzaki, Z. (2023). Motivation in learning disabilities and the impact of ICTs. *TechHub Journal, 3*, 14-26.
- Glaze, D. G., Schultz, R. J., & Frost, J. D. (1998). Rett syndrome: Characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 106*(1), 79-83.

- Glaze, D., Neul, J., Kaufmann, W., Berry-Kravis, E., Condon, S., Stoms, G., . . . Percy, A. (2019a). Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric rett syndrome. *Neurology*, *92*(16), e1912-e1925. doi:10.1212/WNL.00000000000007316.
- Gold, W. A., Krishnarajy, R., Ellaway, C., & Christodoulou, J. (2018). Rett syndrome: A genetic update and clinical review focusing on comorbidities. *ACS Chemical Neuroscience*, *9*(2), 167-176.
- Goldschmidt, K. (2020). The COVID-19 pandemic: Technology use to support the wellbeing of children. *Journal of Pediatric Nursing*, *53*, 88.
- Gostin, L. O., Friedman, E. A., & Wetter, S. A. (2020). Responding to COVID-19: How to navigate a public health emergency legally and ethically. *Hastings Center Report*, *50*(2), 8-12.
- Granone, F., Stokke, M., Damnotti, S., & Chicco, C. (2022). Mediated learning strategies in families with children with disabilities: A literature review.
- Grosso, S., Brogna, A., Bazzotti, S., Renieri, A., Morgese, G., & Balestri, P. (2007). Seizures and electroencephalographic findings in CDKL5 mutations: Case report and review. *Brain and Development*, *29*(4), 239-242.
- Haas, R. H. (1988). The history and challenge of rett syndrome. *Journal of Child Neurology*, *3*(1_suppl), S3-S5.
- Hagberg, B. (2002). Clinical manifestations and stages of rett syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *8*(2), 61-65.
- 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: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *14*(4), 471-479.

- Hagberg, B., Anvret, M., Wahlstrom, J., & Wahlström, J. (1993). *Rett syndrome-clinical and biological aspects: Studies on 130 swedish females*. Cambridge University Press.
- Hagberg, B., Goutières, F., Hanefeld, F., Rett, A., & Wilson, J. (1985). Rett syndrome: Criteria for inclusion and exclusion. *Brain & Development*, 7(3), 372-373.
- Hagberg, B., Rasmussen, P., Opitz, J. M., & Reynolds, J. F. (1986). “Forme fruste” of rett syndrome-a case report. *American Journal of Medical Genetics*, 25(S1), 175-181.
- Halbach, N., Smeets, E., Steinbusch, C., Maaskant, M. A., Van Waardenburg, D., & Curfs, L. (2013). Aging in rett syndrome: A longitudinal study. *Clinical Genetics*, 84(3), 223-229.
- Hale, C., Benstead, S., Lyus, J., Odell, E., & Ruddock, A. (2020). Energy impairment and disability inclusion. *Centre for Welfare Reform*.
- Hall, H. K., Hill, A. P., Appleton, P. R., & Kozub, S. A. (2009a). The mediating influence of unconditional self-acceptance and labile self-esteem on the relationship between multidimensional perfectionism and exercise dependence. *Psychology of Sport and Exercise*, 10(1), 35-44.
- Hanefeld, F. (1985). The clinical pattern of the rett syndrome. *Brain & Development*, 7(3), 320-325.
- Hirano, D., Goto, Y., Shoji, H., & Taniguchi, T. (2022). Comparison of the presence and absence of an intervention to reduce hand stereotypies in individuals with rett syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 35(2), 607-622.
- Hoover, E. L., & Carney, A. (2014). Integrating the iPad into an intensive, comprehensive aphasia program. Paper presented at the *Seminars in Speech and Language*, 35(01), 25.

- Hornof, A., Whitman, H., Sutherland, M., Gerendasy, S., & McGrenere, J. (2017). Designing for the "universe of one" personalized interactive media systems for people with the severe cognitive impairment associated with rett syndrome. Paper presented at the *Proceedings of the 2017 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*, 2137-2148.
- Hosseini Ravandi, M., Kahlaee, A. H., Karim, H., Ghamkhar, L., & Safdari, R. (2020). Home-based telerehabilitation software systems for remote supervising: A systematic review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 36(2), 113-125.
- How, T., Hwang, A. S., Green, R. E., & Mihailidis, A. (2017). Envisioning future cognitive telerehabilitation technologies: A co-design process with clinicians. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 12(3), 244-261.
- Hróbjartsson, A., Thomsen, A. S. S., Emanuelsson, F., Tendal, B., Hilden, J., Boutron, I., Brorson, S. (2012). Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: Systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *Bmj*, 344.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1972). Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibers in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 146(4), 421-450.
- Hyman, S. E. (2007). Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 725-732.
- Iannizzotto, G., Nucita, A., Fabio, R. A., Capri, T., & Lo Bello, L. (2020). Remote eye-tracking for cognitive telerehabilitation and interactive school tasks in times of COVID-19. *Information*, 11(6), 296.
- Jafni, T. I., Bahari, M., Ismail, W., & Radman, A. (2017). Understanding the implementation of telerehabilitation at pre-implementation stage: A systematic literature review. *Procedia Computer Science*, 124, 452-460.

- Jefferson, A., Leonard, H., Siafarikas, A., Woodhead, H., Fyfe, S., Ward, L. M., . . . Shapiro, J. R. (2016). Clinical guidelines for management of bone health in rett syndrome based on expert consensus and available evidence. *PLoS One*, *11*(2), e0146824.
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2022). Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.
- Kairy, D., Lehoux, P., Vincent, C., & Visintin, M. (2009). A systematic review of clinical outcomes, clinical process, healthcare utilization and costs associated with telerehabilitation. *Disability and Rehabilitation*, *31*(6), 427-447.
- Kamil, M. L., Borman, G. D., Dole, J., Kral, C. C., Salinger, T., & Torgesen, J. (2008). Improving adolescent literacy: Effective classroom and intervention practices. IES practice guide. NCEE 2008-4027. *National Center for Education Evaluation and Regional Assistance*.
- Kapasi, A., & Pei, J. (2022). Mindset theory and school psychology. *Canadian Journal of School Psychology*, *37*(1), 57-74.
- Kaufmann, W. E., Johnston, M. V., & Blue, M. E. (2005). MeCP2 expression and function during brain development: Implications for rett syndrome's pathogenesis and clinical evolution. *Brain and Development*, *27*, S77-S87.
- Kerr, A. M., Webb, P., Prescott, R. J., & Milne, Y. (2003). Results of surgery for scoliosis in rett syndrome. *Journal of Child Neurology*, *18*(10), 703-708.
- Kim, J. A., Kwon, W. K., Kim, J., & Jang, J. (2022). Variation spectrum of MECP2 in korean patients with rett and rett-like syndrome: A literature review and reevaluation of variants based on the ClinGen guideline. *Journal of Human Genetics*, *67*(10), 601-606.
- Kozloff, M., & Bates, S. (1981). A program for families of children with learning and behavior problems. *Cognitive Behaviour Therapy*, *10*(1), 56-57.

- Kuciapiński, M. J. (2014). The therapeutic and educational properties of fairytale therapy in the early stages of children's development. *Pedagogika Rodziny*, 4(2), 77-93.
- Kuhn, Y., Keller, M., Ruffieux, J., & Taube, W. (2017). Adopting an external focus of attention alters intracortical inhibition within the primary motor cortex. *Acta Physiologica*, 220(2), 289-299.
- Kumazaki, H., Warren, Z., Swanson, A., Yoshikawa, Y., Matsumoto, Y., Yoshimura, Y., Wade, J. (2019). Brief report: Evaluating the utility of varied technological agents to elicit social attention from children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49, 1700-1708.
- Lancioni, G. E. (2018). Assistive technology programs to support persons with neurodevelopmental disorders. *Advances in Neurodevelopmental Disorders*, 2, 225-229.
- Lancioni, G. E., Singh, N. N., O'Reilly, M. F., Sigafoos, J., Boccasini, A., La Martire, M. L., & Smaldone, A. (2016). People with multiple disabilities use assistive technology to perform complex activities at the appropriate time. *International Journal on Disability and Human Development*, 15(3), 261-266.
- Leonard, H., Cobb, S., & Downs, J. (2017). Clinical and biological progress over 50 years in rett syndrome. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 37-51.
- Leonard, H., Downs, J., Benke, T. A., Swanson, L., Olson, H., & Demarest, S. (2022). CDKL5 deficiency disorder: Clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*.
- Leonard, H., Gold, W., Samaco, R., Sahin, M., Benke, T., & Downs, J. (2022). Improving clinical trial readiness to accelerate development of new therapeutics for rett syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 1-15.

- Levant, R. F., & Shlien, J. M. (1984). *Client-centered therapy and the person-centered approach: New directions in theory, research, and practice*. Praeger Publishers/Greenwood Publishing Group.
- Liberona, A., & Albornoz-Miranda, M. (b). Neurobiological aspects of Rett syndrome.
- Lohse, K. R., Jones, M., Healy, A. F., & Sherwood, D. E. (2014). The role of attention in motor control. *Journal of Experimental Psychology: General*, 143(2), 930.
- Lotan, M. (2007). Assistive technology and supplementary treatment for individuals with rett syndrome. *TheScientificWorldJOURNAL*, 7, 903-948.
- Luria, A. (1961). Study of the abnormal child. *American Journal of Orthopsychiatry: A Journal of Human Behavior*, 31(1), 1-16.
- Maresca, G., Maggio, M. G., De Luca, R., Manuli, A., Tonin, P., Pignolo, L., & Calabrò, R. S. (2020). Tele-neuro-rehabilitation in italy: State of the art and future perspectives. *Frontiers in Neurology*, 11, 563375.
- Marotta, N., De Sire, A., Marinaro, C., Moggio, L., Inzitari, M. T., Russo, I., Ammendolia, A. (2022). Efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) on balance and gait in multiple sclerosis patients: A machine learning approach. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3505.
- Marzano, G., Ochoa-Siguencia, L., & Pellegrino, A. (2017). Towards a new wave of telerehabilitation applications. *Perspective*, 1(1).
- Mattioni, A., & Sorzio, P. (2022). Il pensiero sonoro nella zona di sviluppo prossimale. ripensare la teoria dell'Apprendimento musicale di gordon alla luce della psicologia di vygotskij. *Bambini*, 2022(3), 36-40.

- Menachem, S., Hershkovich, O., Ackshota, N., Friedlander, A., Givon, U., Ben-Zeev, B., & Caspi, I. (2023). Scoliosis in RETT syndrome: A national referral centre experience. *Clinical Spine Surgery*, 36(2), E75-E79.
- Miller, G. (2010). No title. *Beyond DSM: Seeking a Brain-Based Classification of Mental Illness*.
- Mohammadhasani, N., Fardanesh, H., Hatami, J., Mozayani, N., & Fabio, R. A. (2018). The pedagogical agent enhances mathematics learning in ADHD students. *Education and Information Technologies*, 23, 2299-2308.
- Mok, R. S., Zhang, W., Sheikh, T. I., Pradeepan, K., Fernandes, I. R., DeJong, L. C., Rodrigues, D. C. (2022). Wide spectrum of neuronal and network phenotypes in human stem cell-derived excitatory neurons with rett syndrome-associated MECP2 mutations. *Translational Psychiatry*, 12(1), 450.
- Mori, L. (2012). Serious games e simulazione come risorse per l'educazione. *META: Research in Hermeneutics, Phenomenology, and Practical Philosophy*, 4(1), 56-72.
- Motil, K. J., Caeg, E., Barrish, J. O., Geerts, S., Lane, J. B., Percy, A. K., . . . Lee, H. (2012a). Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with rett syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(3), 292.
- Motil, K. J., Caeg, E., Barrish, J. O., Geerts, S., Lane, J. B., Percy, A. K., Lee, H. (2012b). Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with rett syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(3), 292.
- Muthik, A., Muchyidin, A., & Persada, A. R. (2022). The effectiveness of students' learning motivation on learning outcomes using the reciprocal teaching learning model. *Journal of General Education and Humanities*, 1(1), 21-30.

- Narzisi, A. (2020). Handle the autism spectrum condition during coronavirus (COVID-19) stay at home period: Ten tips for helping parents and caregivers of young children. *Brain Sciences*, 10(4), 207.
- Neul, J. L., Fang, P., Barrish, J., Lane, J., Caeg, E. B., Smith, E. O., . . . Glaze, D. G. (2008). Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in rett syndrome. *Neurology*, 70(16), 1313-1321.
- Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., Christodoulou, J., Clarke, A. J., Bahi-Buisson, N., Zappella, M. (2010). Percy AK; RettSearch consortium. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol*, 68(6), 944-950.
- Neul, J. L., & Chang, Q. (2020). Rett syndrome and MECP2-related disorders. *Neurodevelopmental Disorders*, 269-284.
- Nissenkorn, A., Levy-Drummer, R. S., Bondi, O., Renieri, A., Villard, L., Mari, F., Pineda, M. (2015). Epilepsy in rett syndrome—Lessons from the rett networked database. *Epilepsia*, 56(4), 569-576.
- Nucita, A., Bernava, G. M., Giglio, P., Peroni, M., Bartolo, M., Orlando, S., Palombi, L. (2013). A markov chain based model to predict HIV/AIDS epidemiological trends. Paper presented at the *Model and Data Engineering: Third International Conference, MEDI 2013, Amantea, Italy, September 25-27, 2013. Proceedings* 3, 225-236.
- Olsson, B., & Rett, A. (1985). Behavioral observations concerning differential diagnosis between the rett syndrome and autism. *Brain & Development*, 7(3), 281-289.
- Olsson, B., & Rett, A. (1990). A review of the Rett syndrome with a theory of autism. *Brain and Development*, 12(1), 11-15.
- Palincsar, A. S., David, Y. M., Winn, J. A., & Stevens, D. D. (1991). Examining the context of strategy instruction. *Remedial and Special Education*, 12(3), 43-53.

- Panayotis, N., Ehinger, Y., Felix, M. S., & Roux, J. (2023). State-of-the-art therapies for rett syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 65(2), 162-170.
- Papanastasiou, G., Drigas, A., Skianis, C., & Lytras, M. D. (2017). Serious games in K-12 education: Benefits and impacts on students with attention, memory and developmental disabilities. *Program*, 51(4), 424-440.
- Papastergiou, M. (2009). Digital game-based learning in high school computer science education: Impact on educational effectiveness and student motivation. *Computers & Education*, 52(1), 1-12.
- Percy, A. K. (1987). The inherited neurodegenerative disorders of childhood: Clinical assessment. *Journal of Child Neurology*, 2(2), 82-97.
- Peretti, A., Amenta, F., Tayebati, S. K., Nittari, G., & Mahdi, S. S. (2017). Telerehabilitation: Review of the state-of-the-art and areas of application. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies*, 4(2), e7511.
- Piaget, J. (2016). *L'epistemologia genetica*. Edizioni Studium Srl.
- Pierno, A. C., Mari, M., Lusher, D., & Castiello, U. (2008). Robotic movement elicits visuomotor priming in children with autism. *Neuropsychologia*, 46(2), 448-454.
- Pokorny, F. B., Schmitt, M., Egger, M., Bartl-Pokorny, K. D., Zhang, D., Schuller, B. W., & Marschik, P. B. (2022). Automatic vocalisation-based detection of fragile X syndrome and rett syndrome. *Scientific Reports*, 12(1), 13345.
- Pramuka, M., & Van Roosmalen, L. (2009). Telerehabilitation technologies: Accessibility and usability. *International Journal of Telerehabilitation*, 1(1), 85.
- Putrino, D. (2014). Telerehabilitation and emerging virtual reality approaches to stroke rehabilitation. *Current Opinion in Neurology*, 27(6), 631-636.
- Renieri, A., Mari, F., Mencarelli, M. A., Scala, E., Ariani, F., Longo, I., Hayek, G. (2009). Diagnostic criteria for the zappella variant of rett syndrome (the preserved speech variant). *Brain and Development*, 31(3), 208-216.

- Rett, A. (1966). On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wien Med.Wochenschr.*, 116, 723-726.
- Rett, A. (2016). On a remarkable syndrome of cerebral atrophy associated with hyperammonaemia in childhood. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 166, 322-324.
- Ringland, K. E., Nicholas, J., Kornfield, R., Lattie, E. G., Mohr, D. C., & Reddy, M. (2019). Understanding mental ill-health as psychosocial disability: Implications for assistive technology. Paper presented at the *Proceedings of the 21st International ACM SIGACCESS Conference on Computers and Accessibility*, 156-170.
- Roberts, R. C. (2013). *Emotions in the moral life*. Cambridge University Press.
- Rodgers, E. (2022). *Scaffolding learning in school settings*. Routledge.
- Rogers, C. R. (2007). *Terapia centrata sul cliente*. Edizioni La Meridiana.
- Rogers, C. R., Kinget, G. M., & Galli, R. (1970). *Psicoterapia e relazioni umane: Teoria e pratica della terapia non direttiva*. Boringhieri.
- Roidi, M. L. R., Isaias, I. U., Cozzi, F., Grange, F., Scotti, F. M., Gestra, V. F., Ripamonti, E. (2019). A new scale to evaluate motor function in rett syndrome: Validation and psychometric properties. *Pediatric Neurology*, 100, 80-86.
- Romano, A., Capri, T., Semino, M., Bizzego, I., Di Rosa, G., & Fabio, R. A. (2020). Gross motor, physical activity and musculoskeletal disorder evaluation tools for rett syndrome: A systematic review. *Developmental Neurorehabilitation*, 23(8), 485-501.
- Sandberg, A. D., Ehlers, S., Hagberg, B., & Gillberg, C. (2000). The rett syndrome complex: Communicative functions in relation to developmental level and autistic features. *Autism*, 4(3), 249-267.

- Sansom, D., Krishnan, V., Corbett, J., & Kerr, A. (1993). Emotional and behavioural aspects of rett syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 35(4), 340-345.
- Schanen, C., & Francke, U. (1998a). A severely affected male born into a rett syndrome kindred supports X-linked inheritance and allows extension of the exclusion map. *The American Journal of Human Genetics*, 63(1), 267-269.
- Schwamm, L. H., Holloway, R. G., Amarenco, P., Audebert, H. J., Bakas, T., Chumbler, N. R., Levine, S. R. (2009). A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: A scientific statement from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 40(7), 2616-2634.
- Schwartzman, J. S., Velloso, R. d. L., D'Antino, M. E. F., & Santos, S. (2015). The eye-tracking of social stimuli in patients with rett syndrome and autism spectrum disorders: A pilot study. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 73, 402-407.
- Sedeño, A. (2010). Videojuegos como dispositivos culturales: Las competencias espaciales en educación. *Comunicar: Revista Científica De Comunicación Y Educación*, 17(34), 183-189.
- Simmonds, P., Silberstein, M., & McKendrick, J. (1993). Thymic hyperplasia in adults following chemotherapy for malignancy. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 23(3), 264-267.
- Singh, J., Ameenpur, S., Ahmed, R., Basheer, S., Chishti, S., Lawrence, R., Santosh, P. (2022). An observational study of heart rate variability using wearable sensors provides a target for therapeutic monitoring of autonomic dysregulation in patients with rett syndrome. *Biomedicines*, 10(7), 1684.
- Skinner, B. F. (2019). *The behavior of organisms: An experimental analysis*. BF Skinner Foundation.

- Skjeldal, O. H., von Tetzchner, S., Aspelund, F., Herder, G. A., & Løfterød, B. (1997). Rett syndrome: Geographic variation in prevalence in Norway. *Brain and Development, 19*(4), 258-261.
- Sleeper, L. A., Minich, L. L., McCrindle, B. M., Li, J. S., Mason, W., Colan, S. D., Vetter, V. L. (2011). Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *The Journal of Pediatrics, 158*(5), 831-835. e3.
- Smith-Hicks, C. L., Gupta, S., Ewen, J. B., Hong, M., Kratz, L., Kelley, R., . . . Sanyal, A. (2017). Randomized open-label trial of dextromethorphan in Rett syndrome. *Neurology, 89*(16), 1684-1690.
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Opisso, E., Roig, T., Tormos, J. M., & Gómez, E. J. (2014). Improving brain injury cognitive rehabilitation by personalized telerehabilitation services: Guttmann neuropersonal trainer. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 19*(1), 124-131.
- Sparrow, S. S., & Cicchetti, D. V. (1989). *The Vineland Adaptive Behavior Scales*. Allyn & Bacon.
- Spruyt, K. (2022). Sleep problems in individuals with Rett syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Epidemiology, 100027*.
- Stacy, A. K., & Van Hooser, S. D. (2022). Development of functional properties in the early visual system: New appreciations of the roles of lateral geniculate nucleus. *Sensitive Periods of Brain Development and Preventive Interventions, 3-35*.
- Starks, K. (2014a). Cognitive behavioral game design: A unified model for designing serious games. *Frontiers in Psychology, 5*, 28.
- Stasolla, F. (2021). Virtual reality and wearable technologies to support adaptive responding of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A critical comment and new perspectives. *Frontiers in Psychology, 12*, 720626.

- Stasolla, F., Caffò, A. O., & Perilli, V. (2021). Assistive technology-based programs and cognitive-behavioral interventions for helping adaptive responding of children and adolescents with rett syndrome: A selective overview. *Education and Technology Support for Children and Young Adults with ASD and Learning Disabilities*, 167-188.
- Stasolla, F., De Pace, C., Damiani, R., Di Leone, A., Albano, V., & Perilli, V. (2014). Comparing PECS and VOCA to promote communication opportunities and to reduce stereotyped behaviors by three girls with rett syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(10), 1269-1278.
- Stasolla, F., Perilli, V., Di Leone, A., Damiani, R., Albano, V., Stella, A., & Damato, C. (2015). Technological aids to support choice strategies by three girls with rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 36, 36-44.
- Stone, C. A. (1998). The metaphor of scaffolding: Its utility for the field of learning disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 31(4), 344-364.
- Suzuki, T., Ito, Y., Ito, T., Kidokoro, H., Noritake, K., Tsujimura, K., Ishihara, N. (2023). Pathological gait in rett syndrome: Quantitative evaluation using three-dimensional gait analysis. *European Journal of Paediatric Neurology*, 42, 15-21.
- Ta, D., Downs, J., Baynam, G., Wilson, A., Richmond, P., & Leonard, H. (2022). A brief history of MECP2 duplication syndrome: 20-years of clinical understanding. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 131.
- Tao, J., Van Esch, H., Hagedorn-Greiwe, M., Hoffmann, K., Moser, B., Raynaud, M., Gécz, J. (2004). Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *The American Journal of Human Genetics*, 75(6), 1149-1154.

- Tarquino, D. C., Motil, K. J., Hou, W., Lee, H., Glaze, D. G., Skinner, S. A., . . . Barrish, J. O. (2012). Growth failure and outcome in rett syndrome: Specific growth references. *Neurology*, *79*(16), 1653-1661.
- Tavazzi, E., Cazzoli, M., Pirastru, A., Blasi, V., Rovaris, M., Bergsland, N., & Baglio, F. (2021). Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review on MRI markers of functional and structural changes. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 707675.
- Tesauro, G., Touretzky, D. S., & Leen, T. (1995). *Advances in neural information processing systems* 7. MIT press.
- Theodoros, D., Russell, T., & Latifi, R. (2008). Telerehabilitation: Current perspectives. *Studies in Health Technology and Informatics*, *131*(1), 191-210.
- Toseeb, U., Asbury, K., Code, A., Fox, L., & Deniz, E. (2020). Supporting families with children with special educational needs and disabilities during COVID-19.
- Touretzky, D. S. (1990). BoltzCONS: Dynamic symbol structures in a connectionist network. *Artificial Intelligence*, *46*(1-2), 5-46.
- Tozzi, A. E., Carloni, E., Gesualdo, F., Russo, L., & Raponi, M. (2015). Attitude of families of patients with genetic diseases to use m-health technologies. *Telemedicine and E-Health*, *21*(2), 86-89.
- Tzuriel, D., & Tzuriel, D. (2021). The theory of structural cognitive modifiability and mediated learning experience (SCM-MLE). *Mediated Learning and Cognitive Modifiability*, 13-52.
- Umiltà, C., Castiello, U., Fontana, M., & Vestri, A. (1995). Object-centred orienting of attention. *Visual Cognition*, *2*(2-3), 165-181.
- Urbanowicz, A., Ciccone, N., Girdler, S., Leonard, H., & Downs, J. (2018). Choice making in rett syndrome: A descriptive study using video data. *Disability and Rehabilitation*, *40*(7), 813-819.

- Urbanowicz, A., Downs, J., Girdler, S., Ciccone, N., & Leonard, H. (2015). Aspects of speech-language abilities are influenced by MECP2 mutation type in girls with rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(2), 354-362.
- Valentine, A. Z., Hall, S. S., Young, E., Brown, B. J., Groom, M. J., Hollis, C., & Hall, C. L. (2021). Implementation of telehealth services to assess, monitor, and treat neurodevelopmental disorders: Systematic review. *Journal of Medical Internet Research*, 23(1), e22619.
- Van Acker, R. (1991). Rett syndrome: A review of current knowledge. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21(4), 381-406.
- Van de Pol, J., Volman, M., & Beishuizen, J. (2010). Scaffolding in teacher–student interaction: A decade of research. *Educational Psychology Review*, 22, 271-296.
- Van de Sandt-Koenderman, W Mieke E. (2011). Aphasia rehabilitation and the role of computer technology: Can we keep up with modern times? *International Journal of Speech-Language Pathology*, 13(1), 21-27.
- Vasileva, O., & Balyasnikova, N. (2019). (Re) introducing vygotsky’s thought: From historical overview to contemporary psychology. *Frontiers in Psychology*, 10, 1515.
- Velloso, R. d. L., Araújo, C. A. d., & Schwartzman, J. S. (2009). Concepts of color, shape, size and position in ten children with rett syndrome. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 67, 50-54.
- Vessoyan, K., Steckle, G., Easton, B., Nichols, M., Mok Siu, V., & McDougall, J. (2018). Using eye-tracking technology for communication in rett syndrome: Perceptions of impact. *Augmentative and Alternative Communication*, 34(3), 230-241.
- Vickers, N. J. (2017a). Animal communication: When i’m calling you, will you answer too? *Current Biology*, 27(14), R713-R715.

- Vickers, N. J. (2017b). Animal communication: When i'm calling you, will you answer too? *Current Biology*, 27(14), R713-R715.
- Vickers, N. J. (2017c). Animal communication: When i'm calling you, will you answer too? *Current Biology*, 27(14), R713-R715.
- Vignoli, A., Fabio, R. A., La Briola, F., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Maggiolini, S., & Canevini, M. P. (2010). Correlations between neurophysiological, behavioral, and cognitive function in rett syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 17(4), 489-496.
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., . . . Fabbri, L. M. (2017). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(5), 557-582.
- Von Franz, M. (2017). *The interpretation of fairy tales: Revised edition*. Shambhala Publications.
- Vygotsky, L. S., & Cole, M. (1978a). *Mind in society: Development of higher psychological processes*. Harvard university press.
- Vygotsky, L. S., & Cole, M. (1978b). *Mind in society: Development of higher psychological processes*. Harvard university press.
- Walczak, B. (2022). No title. *Using Cognitive Coaching to Facilitate Instructional Reflection*.
- Weaving, L. S., Christodoulou, J., Williamson, S. L., Friend, K. L., McKenzie, O. L., Archer, H., Tam, P. P. (2004). Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *The American Journal of Human Genetics*, 75(6), 1079-1093.

- Weyandt, L. L., Clarkin, C. M., Holding, E. Z., May, S. E., Marraccini, M. E., Gudmundsdottir, B. G., Thompson, L. (2020). Neuroplasticity in children and adolescents in response to treatment intervention: A systematic review of the literature. *Clinical and Translational Neuroscience*, 4(2), 21.
- Willard, H. F., & Hendrich, B. D. (1999). Breaking the silence in rett syndrome. *Nature Genetics*, 23(2), 127-128.
- Wollesen, B., Wildbrecht, A., van Schooten, K. S., Lim, M. L., & Delbaere, K. (2020). The effects of cognitive-motor training interventions on executive functions in older people: A systematic review and meta-analysis. *European Review of Aging and Physical Activity*, 17(1), 1-22.
- Wood, D., Bruner, J. S., & Ross, G. (1976). The role of tutoring in problem solving. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*.
- Woodyatt, G. C., & Ozanne, A. E. (1993). A longitudinal study of cognitive skills and communication behaviours in children with rett syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 37(4), 419-435.
- Woolf, C., Caute, A., Haigh, Z., Galliers, J., Wilson, S., Kessie, A., Marshall, J. (2016). A comparison of remote therapy, face to face therapy and an attention control intervention for people with aphasia: A quasi-randomised controlled feasibility study. *Clinical Rehabilitation*, 30(4), 359-373.
- WU, J., Lu, G., Zhang, Y., Xia, H., He, X., Xu, P., Peng, Q. (2022). Identification of a de novo mutation of FOXG1 gene and comprehensive analysis for molecular factors in chinese FOXG1-related Rett syndrome.
- Xi, J., & Lantolf, J. P. (2021). Scaffolding and the zone of proximal development: A problematic relationship. *Journal for the Theory of Social Behaviour*, 51(1), 25-48.
- Yarımkaya, E., & Esentürk, O. K. (2022). Promoting physical activity for children with autism spectrum disorders during coronavirus outbreak: Benefits,

strategies, and examples. *International Journal of Developmental Disabilities*, 68(4), 430-435.

Young, D. J., Bebbington, A., Anderson, A., Ravine, D., Ellaway, C., Kulkarni, A., Leonard, H. (2008). The diagnosis of autism in a female: Could it be rett syndrome? *European Journal of Pediatrics*, 167, 661-669.

Zappella, M., Gillberg, C., & Ehlers, S. (1998). The preserved speech variant: A subgroup of the rett complex: A clinical report of 30 cases. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 28(6).

Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: Neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*, 15(4), 528-536.

Zhang, X., Smits, M., Curfs, L., & Spruyt, K. (2022). Sleep respiratory disturbances in girls with rett syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13082.

Zhang, X., & Spruyt, K. (2022). Literature cases summarized based on their polysomnographic findings in rett syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3422.

Zyda, M. (2005). From visual simulation to virtual reality to games. *Computer*, 38(9), 25-32.