

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
SCIENZE RIABILITATIVE DELLE PROFESSIONI SANITARIE

TESI DI LAUREA

*Effetti della Realtà Virtuale sulle abilità motorie degli
arti superiori: un training con soggetti affetti da
Sindrome di Rett*

Relatore: dott. Nicola VALÉ

Correlatore: dott.ssa Michela PERINA

Candidato Camilla SAMÀ

n. matricola VR495809

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Sommario

1. ABSTRACT	1
2. INTRODUZIONE	2
3. BACKGROUND	3
3.1 La sindrome di Rett	3
3.1.1 Le fasi della malattia	3
3.1.2 Inquadramento clinico.....	4
3.1.3 Criteri diagnostici.....	5
3.1.4 Le varianti.....	6
3.1.5 Riabilitazione	7
3.2 Realtà Virtuale per la riabilitazione	8
3.3 Impiego della VR nella Riabilitazione motoria di soggetti con RTT	9
3.4 Organizzazione di AIRETT	9
4. OBIETTIVI DELLO STUDIO	10
5. MATERIALI E METODI	10
5.1 Disegno sperimentale	10
5.2 Campione	11
5.3 Misure di outcome.....	11
5.4 Tempi di valutazione.....	12
5.5 Strumentazione utilizzata.....	13
5.5.1 Dispositivi Hardware.....	13
5.5.2 Software “Stanza Virtuale 2.0”	15
5.6 Posizionamento della strumentazione e delle pazienti	22
5.7 Svolgimento delle sessioni di training.....	23
5.8 Analisi statistica.....	23

6. RISULTATI	24
6.1 Campione.....	24
6.2 Parametri di misura fino-motori.....	25
6.2.1 Reaching.....	25
6.2.2 Coordinazione bimanuale	27
6.3 Parametri relativi all'autonomia del comportamento.....	29
6.4 Parametri relativi al benessere	32
6.5 Confronto VR e ECO	32
7. DISCUSSIONE	35
8. CONCLUSIONI	38
Bibliografia	39

1. ABSTRACT

Background. La Sindrome di Rett è un disturbo del neurosviluppo di origine genetica, che colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile e comporta una regressione delle competenze precedentemente acquisite. La riabilitazione standard risulta particolarmente complessa, a causa della presenza di componenti disprassiche e movimenti stereotipati che influiscono negativamente sul controllo e apprendimento motorio. Pertanto, emerge la necessità di esplorare nuove modalità e strategie.

Obiettivo. Valutare gli effetti che un programma riabilitativo, condotto in un ambiente virtuale, possa determinare sulla motricità fine degli arti superiori di soggetti con Sindrome di Rett.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio pilota non controllato con valutazioni pre e post trattamento riabilitativo. Sono stati inclusi 10 soggetti con RTT ed età tra i 3 e i 30 anni, che sono stati valutati alla baseline e dopo training con un dispositivo di realtà virtuale per un totale di 40 sessioni a soggetto. Le misure di outcome raccolte hanno incluso funzioni fino-motori degli arti superiori, parametri relativi all'autonomia del comportamento e parametri relativi al benessere.

Risultati e discussione. Sono stati misurati effetti significativi nel numero di performance corrette e nel Coincident Timing sia nel reaching che nella coordinazione bimanuale. Inoltre, si è rilevato un decremento significativo sia nel numero di richiami attentivi necessari che nell'indice di Temudo per la frequenza delle stereotipie. Tali parametri risultano per la maggior parte modificati in modo omogeneo tra la VR e la modalità ECO, denotando la generalizzazione effettuata dalle partecipanti ai loro contesti di vita.

Conclusioni. Il presente progetto scientifico aggiunge nuove evidenze a supporto dell'utilizzo della VR come intervento riabilitativo agli arti superiori per i soggetti con RTT. Esso sembra sostenere un miglioramento significativo della motricità fine, soprattutto in termini di tempi di reazione e di numero di performance corrette, una riduzione in intensità e frequenza delle stereotipie manuali e un maggiore benessere globale.

2. INTRODUZIONE

L'interesse per la Sindrome di Rett è nato durante il tirocinio formativo svolto presso il centro CARI di Verona, dove ho avuto l'opportunità di osservare da vicino le sfide che affrontano i pazienti e le loro famiglie. Ho potuto in questo modo constatare come la loro condizione clinica, caratterizzata da un ritardo globale dello sviluppo aggravato da numerose stereotipie variabile (Hagberg, *Clinical manifestations and stages of Rett Syndrome*, 2002), limiti la qualità della vita e richieda strategie terapeutiche innovative e personalizzate (Lotan & Ben-Zeev, 2006) possibilmente svolte in collaborazione con i caregivers (Fonzo, Dirico, & Corrado, 2020).

Tramite l'équipe di AIRETT ho avuto modo di osservare quante potenzialità le pazienti possano avere se collocate all'interno di un setting costruito a loro misura e quanto sia importante stimolarle nel modo corretto. La Realtà Virtuale in questo senso risulta molto promettente, poiché crea un ambiente simulato con il quale gli utenti possono interagire come se fosse reale (Sahin, Kose, Aran, Agce, & Kayihan, 2019). La letteratura esistente sottolinea come la VR, permettendo di svolgere attività riabilitative personalizzabili e coinvolgenti, in modo sicuro e controllato, promuova l'apprendimento di abilità sia cognitive che motorie (Aida, Chau, & Dunn, 2018).

È in questo modo nato il presente progetto sperimentale, avente l'obiettivo di valutare gli effetti che un programma riabilitativo condotto in un ambiente virtuale, possa determinare sulla motricità fine di soggetti con Sindrome di Rett.

Per raggiungere questo obiettivo è stato necessario reperire dati aggiornati sul quadro clinico generale, tramite la letteratura disponibile presso le principali banche dati internazionali. Successivamente è stato fondamentale conoscere il protocollo sperimentale approvato dal comitato etico ed il funzionamento del software di realtà virtuale appositamente sviluppato per gli scopi del progetto.

Per poter interpretare al meglio i risultati della ricerca, nella prima parte della tesi vengono esposti gli elementi principali riguardanti l'inquadramento clinico e la riabilitazione della Sindrome, seguiti dalla definizione di Realtà Virtuale e da un focus sul suo utilizzo nell'ambito riabilitativo della Sindrome. Successivamente sono stati presentati le metodologie e i metodi secondo i quali è stato svolto il progetto e che hanno condotto alla raccolta dei risultati. Questi ultimi sono stati poi discussi in rapporto alla letteratura internazionale, per giungere poi alle conclusioni finali.

3. BACKGROUND

3.1 La sindrome di Rett

La Sindrome di Rett (RTT) è un disturbo del neurosviluppo di origine genetica, che colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile, colpendo circa 1 bambina su 10.000 nate vive (Amir, et al., 1999) (Fu, et al., 2020). La malattia è stata occasionalmente segnalata nei maschi, di solito con un decorso letale prima della nascita o nella prima infanzia (Lotan & Ben-Zeev, 2006).

La RTT è stata descritta per la prima volta nel 1966 dal pediatra austriaco Andreas Rett a partire da uno studio su alcune pazienti che presentavano un quadro sintomatologico simile. Il suo lavoro è stato poi ripreso e approfondito nel 1983 da Bengt Hagberg (Hagberg, Aicardi, Dias, & Ramos, 1983), il quale ha descritto 35 individui con caratteristiche simili tra loro e sovrapponibili a quelle individuate da Rett. In seguito, la ricerca ha definito con maggiore precisione molti aspetti di questa sindrome.

3.1.1 Le fasi della malattia

Nella forma classica della sindrome si osserva un'evoluzione tipica del disturbo lungo quattro fasi (Hagberg, Clinical manifestations and stages of Rett Syndrome, 2002) (Lotan & Ben-Zeev, 2006):

- ❖ Fase 1 (6-18 mesi) – fase dell'insorgenza precoce: si manifestano rallentamento dello sviluppo psicomotorio fino a quel momento normale, diminuzione della crescita della circonferenza cranica e talvolta mancanza di interesse rispetto all'ambiente o nel gioco;
- ❖ Fase 2 (18 mesi-4 anni) – stadio della regressione rapida distruttiva: fase solitamente breve, caratterizzata da una regressione delle abilità linguistiche, motorie, cognitive e sociali con atteggiamenti simil-autistici. Compiono inoltre le stereotipie manuali ed irritabilità;
- ❖ Fase 3 (età prescolare-età adulta) – stadio della pseudo stagnazione o altopiano: può protrarsi per anni ed è caratterizzata da stabilità del livello raggiunto, assestamento delle abilità cognitive, ritardo motorio, minore irritabilità e maggiore consapevolezza dell'ambiente circostante, con diminuzione del disinteresse sociale;

- ❖ Fase 4 (giovane età adulta) – deterioramento motorio tardivo: diminuzione o perdita della mobilità, dovuta alla comparsa di segni piramidali ed extrapiramidali e possibile deformazione di mani, piedi e rachide. Si osserva un miglioramento dello stato emotivo e non si riducono le capacità cognitive e comunicative acquisite. I movimenti stereotipati delle mani si riducono in frequenza e intensità.

3.1.2 Inquadramento clinico

Gli individui affetti da RTT hanno un fenotipo clinico molto variabile (Hagberg, *Clinical manifestations and stages of Rett Syndrome*, 2002), solitamente caratterizzato nella forma classica da:

- Aprassia grossomotora, risultante in una difficoltà di coordinazione ed equilibrio che si manifestano con movimenti incontrollati dei segmenti corporei e instabilità (Katz, et al., 2016). Molte pazienti sono in grado di camminare con supporto e un'andatura peculiare a base allargata con atassia-aprassia del tronco e spasticità degli arti inferiori. Il tono muscolare risulta alterato; infatti, nei primi anni di vita si osserva ipotonia globalizzata, che progressivamente si tramuta in spasticità (Hagberg, *Clinical manifestations and stages of Rett Syndrome*, 2002). Le funzioni grosso-motorie residue vengono solitamente preservate fino all'età adulta (Downs J. A., et al., 2008).
- Perdita completa o parziale dei movimenti finalizzati delle mani, che si aggrava con l'avanzare dell'età. Si ritiene che il 30% dei soggetti con RTT non riesca più ad afferrare gli oggetti, il 17% afferra oggetti solo quando vengono posti nella mano, il 12% afferra e mantiene oggetti grandi con impugnature cilindriche o sferiche e solo il 40% presenta abilità di presa fine (Downs J. , et al., 2010);
- Presenza di numerose stereotipe manuali, che consistono in movimenti involontari, ripetitivi e apparentemente privi di significato. Fino al 98% dei casi, i soggetti con RTT manifestano più di una stereotipia e nel 31,7% hanno 5 o più stereotipie (Temudo, et al., 2007). Le più frequenti sono: “hand-washing”, ovvero un movimento simile al lavaggio delle mani che coinvolge entrambe le mani sulla linea mediana; “hand-clapping”, riguardante il battito delle mani congiunte; “hand-mouthing”, portare le mani alla bocca; bruxismo, cioè digrignare i denti, che solitamente scompare durante il sonno (Temudo, et al., 2007) (Carter, et al., 2010);
- Segni extrapiramidali, quali atetosi, distonia ed epilessia;

- Perdita della capacità articolatoria della parola, con una conseguente riduzione delle abilità comunicative verbali e aumento della comunicazione oculare;
- Decelerazione della crescita del cranio con conseguente microcefalia acquisita e disabilità intellettiva.

Possono essere presenti altri disturbi in associazione, tra cui: ritardo della crescita, alterazione del tono muscolare, anomalie muscolo-scheletriche (deformità della colonna vertebrale e dei piedi), crisi oculogiriche, pattern respiratori anomali in veglia (iperventilazione, apnea), disturbi gastrointestinali (stipsi, reflusso), alterazioni del Sistema Nervoso Autonomo con disturbi vasomotori, frequenti sbalzi di umore immotivati e comportamenti autolesionistici (Hagberg, Clinical manifestations and stages of Rett Syndrome, 2002).

3.1.3 Criteri diagnostici

I criteri diagnostici per RTT sono stati revisionati nel 2010 (Neul, et al., 2010) e sintetizzati in Tabella I.

<p>Criteri diagnostici per RTT 2010</p> <p>Considerare la diagnosi quando si osserva una decelerazione nella crescita della testa in epoca post-natale</p> <p><i>Criteri richiesti per RTT tipica o classica</i></p> <hr/> <ol style="list-style-type: none"> 1 Un periodo di regressione, seguito da recupero o stabilizzazione 2 Tutti i criteri maggiori e tutti i criteri di esclusione 3 I criteri supportivi non sono richiesti, ma sono spesso presenti nella RTT tipica <p><i>Criteri richiesti per RTT atipica o variante</i></p> <hr/> <ol style="list-style-type: none"> 1 Un periodo di regressione, seguito da recupero o stabilizzazione 2 Almeno 2 dei 4 criteri principali 3 5 degli 11 criteri supportivi <hr/> <p><i>Criteri principali</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Perdita parziale o completa dei movimenti finalizzati delle mani 2 Perdita completa o parziale del linguaggio 3 Anomalie della marcia: abilità compromessa (disprassica) o assente 4 Presenza di movimenti stereotipi delle mani, come automatismi di strizzatura/spremitura a mano, battito di mani/picchietto, imboccatura e lavaggio/sfregamento

Criteria di esclusione per RTT tipica

- 1 Lesione cerebrale secondaria ad un trauma (peri o post-natale), malattia neurometabolica o infezione grave che causa problemi neurologici
- 2 Sviluppo psicomotorio gravemente anormale nei primi 6 mesi di vita

Criteria supportivi per RTT atipica

- 1 Presenza di alterazioni respiratorie in veglia
- 2 Bruxismo in veglia
- 3 Alterazioni del ciclo sonno-veglia
- 4 Alterazioni del tono muscolare
- 5 Disturbi vasomotori periferici
- 6 Scoliosi / cifosi
- 7 Ritardo di sviluppo
- 8 Mani e piedi piccoli e freddi
- 9 Risata inappropriata / Crisi di urla
- 10 Risposta diminuita al dolore
- 11 Intensa attività comunicativa attraverso lo sguardo – “eye pointing”

Tabella I - Criteri diagnostici revisionati per RTT (2010)

3.1.4 Le varianti

Nella definizione diagnostica del 2010 (Neul, et al., 2010), accanto alla forma classica sono state identificate delle forme varianti. Le principali sono:

- ❖ Variante Zappella (o variante vocale preservata): costituisce una forma di RTT meno grave, dovuta tendenzialmente a mutazioni del gene MECP2. Essa è caratterizzata da una regressione che si manifesta più tardivamente (intorno a 1-3 anni), dopo la quale avviene un recupero delle competenze linguistiche. Si osserva una minore compromissione dal punto di vista grossomotorio e possono permanere competenze finomotorie, dal momento che le stereotipie non risultano particolarmente invalidanti. Infine, hanno meno disturbi dal punto di vista autonomico, raramente hanno crisi epilettiche, scoliosi e cifosi più lievi, circonferenza cranica nella norma, come anche altezza e peso;
- ❖ Variante di Hanefeld (o variante a esordio precoce): forma dovuta a mutazione del gene CDKL5, in cui le bambine presentano crisi a tipo spasmo già nei primi giorni o mesi di vita. La compromissione motoria è molto importante, con ipotonia globale e stereotipie;

- ❖ Variante Rolando (o variante congenita): caratterizzata perlopiù da mutazioni nel gene FOXP1. Lo sviluppo è immediato dalla nascita, senza evidenza di nessun periodo di sviluppo normale. Emerge grave ritardo psicomotorio, microcefalia e crisi toniche o a tipo spasmo già nei primi mesi di vita. Sono presenti le tipiche anomalie autonome, respiratorie durante la veglia, anomalie di movimento e stereotipie.

3.1.5 Riabilitazione

Allo stato attuale non è presente una cura per la RTT; tuttavia, possono essere impiegati diversi farmaci per fornire sollievo sintomatico ai pazienti (Lotan & Ben-Zeev, 2006). In particolare, ciò riguarda crisi epilettiche, irregolarità respiratorie e/o cardiache, alterazioni comportamentali importanti, disturbi del sonno, disfunzione gastrointestinale. Di conseguenza, la maggior parte dell'intervento terapeutico riguarda la riabilitazione, che risulta fondamentale per mantenere le funzioni residue e prevenire il peggioramento, con lo scopo di favorire la migliore qualità di vita possibile ai soggetti con RTT e alle loro famiglie (Lotan & Ben-Zeev, 2006). Nello specifico, la letteratura dimostra che l'intervento riabilitativo caratterizzato da alta frequenza e bassa intensità favorisca un miglioramento e un aumento delle prestazioni in tutti gli ambiti dello sviluppo (Raspa, et al., 2020) (Lotan M. , 2006). L'intervento riabilitativo dovrebbe essere personalizzato sui bisogni del singolo paziente, combinando la terapia diretta con il coinvolgimento e la collaborazione delle famiglie e dei caregivers in tutti gli ambienti di vita (Fonzo, Dirico, & Corrado, 2020) (Kinnunen, Jeglinsky, Vänskä, Lehtonen, & Sipari, 2021).

In particolare, la riabilitazione potrebbe includere diversi profili professionali, tra cui fisioterapista, terapeuta occupazionale e, per quanto concerne l'Italia, anche il Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva (TNPEE), per potenziare la motricità globale e fine, favorire una riduzione delle stereotipie e promuovere una maggiore iniziativa da parte dei soggetti con RTT (Lotan & Ben-Zeev, 2006). Infatti, la riabilitazione risulta particolarmente complessa e frustrante per le bambine affette dalla sindrome di Rett, a causa della presenza di componenti disprassiche e movimenti stereotipati che influiscono negativamente sul controllo motorio. Pertanto, emerge la necessità di esplorare nuove modalità e strategie riabilitative.

3.2 Realtà Virtuale per la riabilitazione

La Realtà Virtuale (VR) è stata introdotta nella pratica riabilitativa fin dagli anni '90, risultando però nell'ultimo decennio in forte espansione grazie ai continui progressi della tecnologia e alla concomitante riduzione dei costi dei sistemi che sono progressivamente più utilizzabili e accessibili (Parsons, Rizzo, Rogers, & York, 2009). Essa è una tecnologia che crea un ambiente simulato, permettendo agli utenti di immergersi e interagire con esso come se fosse reale (Sahin, Kose, Aran, Agce, & Kayihan, 2019). La VR può essere associata a degli exergame, che possono essere classificati sulla base del genere di gioco (es. sportivi, di strategia, di ruolo, ecc), della natura del gioco e la strategia di sviluppo. Dal punto di vista della strategia di sviluppo, si può distinguere tra un gioco creato e sviluppato appositamente per un progetto e un gioco già in commercio. Rispetto invece alla natura del gioco, si possono considerare la prospettiva del giocatore (in prima o in terza persona), la modalità di gioco (multigiocatore o giocatore singolo), il tipo di scenario (realistico o fantastico), la presenza/assenza di personaggi e il livello di immersione applicato (VR immersiva o non immersiva) (Vieira, Ferreira da Silva Pais-Vieira, Novais, & Perrotta, 2021). Quest'ultima, nello specifico, riguarda la percezione che il giocatore ha di essere parte del mondo virtuale e determina la modalità di interazione tra l'ambiente e il giocatore: nella VR non immersiva è necessario l'utilizzo di un mouse o di un joystick, mentre in quella immersiva si impiegano strumenti collegati direttamente al corpo del giocatore (Bevilacqua, et al., 2019).

La letteratura dimostra che l'impiego della VR favorisca la partecipazione e la motivazione durante l'intervento riabilitativo, soprattutto nell'ambito dei Disturbi Neuroevolutivi (Parsons, Rizzo, Rogers, & York, 2009). Infatti, la VR fornisce un ambiente sicuro e controllato per svolgere attività riabilitative personalizzabili e coinvolgenti che promuovono l'apprendimento di abilità sia cognitive che motorie (Aida, Chau, & Dunn, 2018). Inoltre, per quanto concerne l'attività di ricerca, la VR fornisce un ambiente sicuro in cui il ricercatore può valutare abilità che potrebbero essere troppo pericolose o rischiose da eseguire nel mondo reale, consentendo anche ai partecipanti al test di commettere errori senza subire le conseguenze reali (Zhang, et al., 2001). Dalla revisione della letteratura di Vieira et al. del 2021, emerge come i giochi con obiettivi e modalità semplici (es. giochi di trascinamento, giochi "punta e

clicca”) sembrano essere correlati ad una maggiore possibilità di ottenere risultati clinici significativi.

3.3 Impiego della VR nella Riabilitazione motoria di soggetti con RTT

La letteratura riguardante l'utilizzo di nuove tecnologie nella riabilitazione motoria con soggetti affetti da RTT è ancora estremamente limitata. Si segnalano però alcuni studi (Stasolla, et al., 2015) (Stasolla, O., Perilli, & V., 2019) (Stasolla & Caffò, Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program, 2013) che trattano tale argomento. In particolare, essi prevedevano l'utilizzo di un computer collegato a sensori, che consente ad ogni partecipante di avviare tramite l'esecuzione di un movimento un determinato stimolo di interesse (es. video, musica, immagini) che funge da rinforzo positivo. Tutti gli studi hanno confermato l'apprendimento del comportamento, misurato con l'aumento del numero di risposte corrette. Inoltre, si ritrova uno studio che ha sperimentato specificatamente l'uso della VR a scopo riabilitativo (Mraz, et al., 2016). Esso ha incluso 6 pazienti con RTT, i quali hanno utilizzato giochi online mediante un sistema Microsoft Kinect® e il software FFAST (Action and Articulated Skeleton Toolkit), che consente di interagire con il gioco virtuale attraverso movimenti corporei. Ciascun partecipante ha completato un intervento di VR tre volte a settimana per 12 settimane, con ciascuna sessione della durata di 60 minuti. Al termine dell'intervento si sono valutati miglioramenti nell'uso degli arti superiori per completare le attività e una diminuzione del tempo impegnato in movimenti stereotipati delle mani.

3.4 Organizzazione di AIRETT

AIRETT (Associazione Italiana Sindrome di Rett) è un Ente del Terzo Settore senza fini di lucro, fondato a Siena nel 1990 da alcuni genitori di bambine affette da questa Sindrome genetica rara. L'Associazione ha l'obiettivo di supportare e assistere le famiglie di soggetti affetti da Sindrome di Rett, informare e sensibilizzare su questa patologia. Infatti, supporta la formazione di medici e terapisti presso centri per la RTT all'avanguardia a livello internazionale ed è impegnata nella creazione in Italia di centri di riferimento specializzati nella RTT per la diagnosi, il check up e la stesura di un adeguato programma di riabilitazione e cura della sintomatologia.

Inoltre, dal 2014 è nato AIRETT Research Team, che coinvolge ricercatori italiani nello studio della patologia in svariati campi. Infatti, l'associazione promuove e finanzia la ricerca genetica, clinica e riabilitativa. Nello specifico, il Centro AIRETT Ricerca e Innovazione (CARI) di Verona è la sede fisica dove confluiscono i progetti riabilitativi, svolti da un'équipe multidisciplinare composta da: terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, fisioterapisti, pedagogisti, logopedisti, psicologi, ingegneri, tecnici informatici. Presso il centro vengono testati e sviluppati ausili, strumentazione e software innovativi per le varie aree di sviluppo.

4. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente progetto scientifico si pone l'obiettivo di valutare gli effetti che un programma riabilitativo, condotto in un ambiente virtuale, possa determinare sulla motricità fine e sull'uso funzionale degli arti superiori di soggetti con Sindrome di Rett. Nello specifico, il training sarà mirato a potenziare il movimento di reaching, aumentandone la direzionalità e la precisione e riducendo i tempi di attivazione motoria. Parallelamente, verrà stimolata la coordinazione nel movimento di abduzione degli arti superiori per allontanare le mani dalla linea mediana per ridurre in intensità e in frequenza le stereotipie agli arti superiori.

5. MATERIALI E METODI

5.1 Disegno sperimentale

Il presente progetto scientifico è uno studio pilota non controllato, con valutazioni pre e post trattamento riabilitativo dove il tempo della valutazione ha costituito un fattore within-subjects a misure ripetute.

Nello specifico, il progetto si articola nelle seguenti fasi: valutazione globale, baseline (T1), training e valutazione post-test (T2). Il progetto si è svolto presso le strutture frequentate dalle partecipanti (scuola, centro diurno, casa), concordando gli incontri con i caregivers di riferimento. La valutazione di baseline, le sessioni di training e la valutazione post-test sono state eseguite nel periodo compreso tra marzo e luglio 2024.

5.2 Campione

Il reclutamento è stato effettuato tramite un foglio informativo pubblico, affisso presso il Centro CARI, che descriveva ai genitori interessati gli scopi e le modalità dello studio, le modalità di partecipazione ed i dettagli di contatto del personale coinvolto nello studio. Le partecipanti selezionate dall'equipe di specialisti AIRETT hanno costituito un campione di 10 pazienti di sesso femminile con età compresa tra i 3 e i 30 anni. I criteri di inclusione considerati sono i seguenti:

- Pazienti iscritte ad AIRETT con un range di età tra i 3 e i 30 anni;
- Mutazioni genetica diagnosticata: Mecp2, CDKL5 e FOXP1;
- Controllo posturale contenuto in posizione seduta;
- Manifestazione di intenzionalità motoria;
- Presenza dei prerequisiti comportamentali di contatto oculare. attenzione condivisa e inseguimento visivo;
- Presenza ad alta frequenza e intensità delle stereotipie “mani unite” e/o “battito mani sulla linea mediana”;
- Assenza di retrazioni o deformità strutturate gravi che limitano il movimento a livello degli arti superiori;
- Assenza di epilessia farmaco-resistente;
- Disponibilità degli insegnanti assegnate alle partecipanti a seguire formazione e training nell'ambiente scolastico.

Per ognuna delle partecipanti incluse sono stati raccolti consenso informato e consenso al trattamento dei dati firmati da chi detiene la responsabilità genitoriale o tutela legale.

5.3 Misure di outcome

Le misure raccolte durante le fasi di baseline, T2 e training sono le seguenti:

Parametri di misura fino-motori:

- Reaching
 - Numero di performance corrette eseguite in modo autonomo
 - Tempo di reazione motoria alla richiesta (Coincident Timing o CT)
- Coordinazione bimanuale
 - Numero di performance corrette eseguite in modo autonomo
 - Tempo reazione motoria alla richiesta (CT)
 - Tempo medio di mantenimento delle mani separate (s)

Parametri relativi all'autonomia del comportamento

- Numero di richiami di attenzione/contenimento fisico
- Intensità e frequenza delle stereotipie (Temudo, et al., 2007)

Parametri relativi al benessere

- Indice di felicità (Happiness Index)

Inoltre, durante il training il sistema registra per ogni sessione le seguenti misure:

- Esito delle performance relative a tutte le ripetizioni effettuate. Un esercizio viene considerato corretto se il soggetto esegue quanto richiesto dal software nei limiti di tempo sopra citati. Viene considerato invece come non corretto se viene raggiunto il limite di tempo massimo, oppure se il caregiver valuta che sia il caso di saltare la sessione e procedere con la successiva;
- Tempo impiegato per eseguire il task. Se il tempo massimo a disposizione viene esaurito il cronometraggio prosegue comunque fino a quando il soggetto non completa il task con l'aiuto del caregiver;
- Estensione massima di entrambi i gomiti misurata come distanza tra la spalla e la mano;
- Negli esercizi di condizionamento, la distanza massima raggiunta tra le mani;
- Negli esercizi di condizionamento, il tempo massimo in cui le mani sono state separate;
- Log continuo delle posizioni di un insieme configurabile di punti dello scheletro.

5.4 Tempi di valutazione

Nella fase di **valutazione** iniziale, svolta presso CARI, sono state registrate le variabili demografiche (età, sesso), il tipo di mutazione, la severità della sindrome attraverso la scala Rett Assessing Rating Scale (**RARS**) (Fabio, Martinazzoli, & Antonietti, Costruzione e standardizzazione dello strumento "R.A.R.S." (Rett Assessment Rating Scale), 2005), il livello funzionale della partecipante attraverso la scala Global Assessment and Intervention in Rett Syndrome (**GAIRS**) (Fabio, Semino, & Giannatiempo, The GAIRS Checklist: a useful global assessment tool in patients with Rett syndrome, 2022) e il livello di motricità funzionale manuale mediante il **protocollo Downs** (Downs J. , et al., 2010).

La **baseline (T1)** e le valutazioni post-trattamento (**T2**), invece, riguardano la raccolta di misurazioni in un contesto di VR e in un contesto ecologico (ECO). La prima è stata realizzata chiedendo alla bambina/ragazza di eseguire 3 movimenti di apertura delle braccia, 3 movimenti di avvicinamento e 3 movimenti di tocco di oggetti motivanti. Il parametro di misura è il numero totale di risposte corrette (range da 0 a 9): per ogni singolo comportamento, è attribuito il punteggio 1 se la bambina lo esegue in autonomia, 0.5 se la bambina lo esegue con parziale aiuto e 0 se la bambina non raggiunge l'obiettivo.

La sessione in ECO è stata realizzata chiedendo alla bambina di eseguire la stessa tipologia di movimenti della VR, ma facendoli corrispondere ad azioni nella vita reale come aprire le braccia per spostare le tende, spostare i vestiti appesi, fare cadere la palla dal tavolo, avvicinarsi e toccare il cibo, il telefono e accarezzare la mamma. Il parametro di misura è lo stesso della VR.

In aggiunta alle valutazioni pre e post trattamento (T1 e T2), il training è supervisionato da remoto dai terapisti AIRETT per un totale di 10 incontri (Supervised Sessions o SS), con una frequenza in diminuzione progressiva: 2 supervisioni a settimana per le prime 2 settimane, poi 1 a settimana per le successive 2 settimane e infine 1 ogni 15 giorni per le seguenti settimane. Durante ognuna di queste supervisioni vengono raccolte le misure di outcome relative al trattamento, consentendo di monitorare l'andamento della performance durante tutto il training. Pertanto, oltre ai due time points T1 e T2, si sono aggiunti 10 monitoraggi intermedi indicati dalla sigla "SS" seguita dal progressivo numerico dell'incontro.

5.5 Strumentazione utilizzata

La strumentazione utilizzata durante il progetto scientifico prevede alcuni dispositivi hardware e un software specifico.

5.5.1 Dispositivi Hardware

- ZED Mini: è una telecamera RGB-D, che presenta una coppia di sensori e relative lenti, che permettono di acquisire un flusso di fotogrammi a colori e una mappa di profondità relativa alla scena inquadrata. Tale informazione, congiuntamente alle immagini, può essere sfruttata per l'individuazione di persone e la ricostruzione della loro posa in tre dimensioni.

- PC: un calcolatore utilizzato per acquisire i dati dalla telecamera ed eseguire l'exergame, dotato di una GPU dedicata NVIDIA abilitata per CUDA, una porta USB 3.0 per il collegamento con la telecamera ed una porta HDMI per interfacciarsi con il monitor. Può essere sia una soluzione fissa che portatile, purché il caregiver abbia comodo accesso a tastiera e mouse per poter gestire lo svolgimento della sessione nei momenti in cui è necessario.
- Display: diverso per ogni bambina, può essere costituito anche da un normale televisore, purché presenti una dimensione compresa tra i 50 ed i 65 pollici, e sia dotato di almeno una porta HDMI per essere collegato al computer.
- Click4all: un'interfaccia per sensori, utilizzato per consentire alle persone con disabilità l'accesso a PC, smartphone e tablet, attraverso interfacce costruite e personalizzate in base alle loro abilità cognitive, motorie e sensoriali. Il Click4All ha una struttura rettangolare di 15x10 cm con uno spessore di 3 cm con la presenza in un lato di porte di connessione in cui è possibile inserire i sensori. È possibile creare fino a 18 pulsanti personalizzati che si attivano con un semplice tocco, la cui pressione può essere regolata in base al potenziale del paziente. I sensori di tocco possono essere creati utilizzando oggetti e materiali conduttivi (ad esempio, frutta, alluminio, metalli, tessuto e inchiostro conduttivo) e può essere collegato a diversi dispositivi tecnologici via Bluetooth o via USB. Per interagire con l'ambiente virtuale verranno collegate al dispositivo due diverse tavolette realizzate in Forex di dimensioni 30x21cm. La superficie della prima è ricoperta da una sottile lamina di rame adesivo, mentre la seconda da un tessuto sintetico morbido all'interno del quale è stato cucito del filo di rame. In entrambi i casi la presenza del metallo è necessaria per poter rilevare il contatto con le mani dei soggetti.

I dispositivi elencati devono essere connessi tra di loro seguendo lo schema proposto in Figura I.

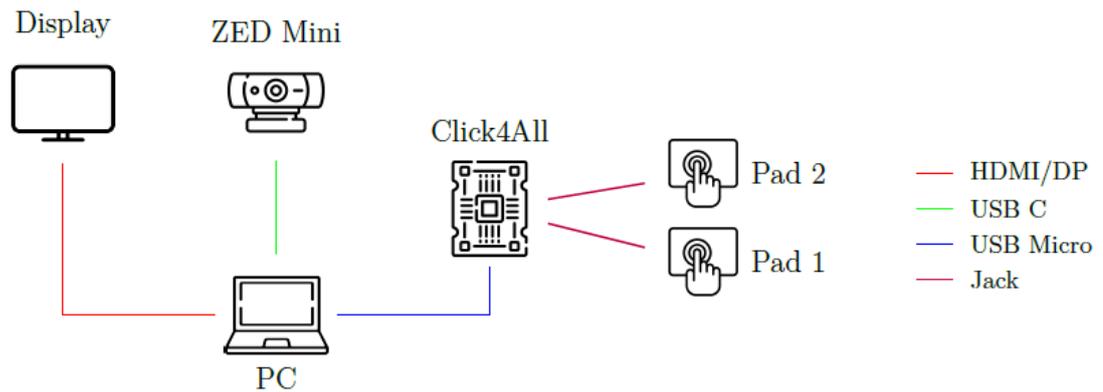


Figura I - Schema di collegamento hardware

5.5.2 Software “Stanza Virtuale 2.0”

Il software denominato “Stanza Virtuale 2.0” costituisce l’elemento attraverso il quale le pazienti appartenenti al gruppo sperimentale partecipano agli esercizi proposti durante le sessioni.

L’applicativo, realizzato mediante il game engine Unity 3D, sfrutta le capacità della ZED Mini e dei moderni modelli di machine learning (ML) forniti assieme ad essa per inferire la posa dei pazienti senza l’utilizzo di markers. Nello specifico, come modelli di ML si sono implementati: ZED human body detection, per il rilevamento della persona nei fotogrammi e ZED human body 38 pose detection, per l’inferenza della posa e il tracciamento della persona nella sequenza di frame. Per ogni fotogramma acquisito il modello individua nello spazio reale inquadrato un insieme predefinito di markers virtuali (come le spalle, i gomiti, il naso o le orecchie) ed utilizza le loro posizioni per mantenere una copia aggiornata di uno scheletro virtuale il più possibile corrispondente a quello reale (si veda Figura II). Tale oggetto viene utilizzato per effettuare misurazioni e per animare un avatar virtuale dalle sembianze umane. Durante le sessioni di gioco le pazienti impersonificano tale avatar in prima persona, potendo quindi vedere solamente le sue braccia e le sue mani, e controllano i suoi movimenti mediante i propri. Il sistema richiede che siano rilevati almeno 10 giunti per considerare una persona presente. In questo modo, si riduce il rischio che vengano rilevate persone vicine (es. caregivers, operatori) che tipicamente si vedono solo parzialmente al posto del soggetto centrale.

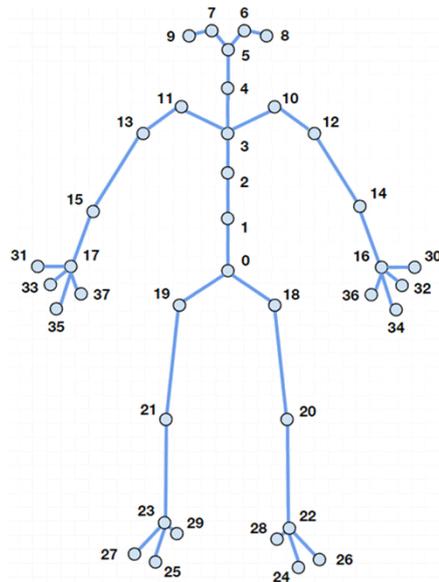


Figura II - Rappresentazione grafica dello scheletro ricostruito dai modelli di ML

Parallelamente alla fase di valutazione, è stata fornita la strumentazione ai caregivers ed effettuata la **formazione**. I terapeuti AIRETT si sono recati nelle strutture definite (scuola, casa o centro diurno) per organizzare il setting, effettuare insieme una prima sessione di training e consegnare un modulo di istruzioni tecniche e di insegnamento.

A seguito della valutazione di baseline e della formazione dei caregivers, è iniziata la fase di **training**. Essa si focalizza sull'allenamento di due abilità target: il movimento di reaching e il movimento di apertura delle braccia per separare le mani. La durata prevista del training è stata di circa 2 mesi, articolati in 40 sessioni di 20 minuti ciascuna, richiedendo ai caregivers lo svolgimento di 5 sessioni a settimana. Data l'enorme variabilità dei quadri clinici delle bambine con RTT, le sessioni hanno avuto una durata individualizzata per ogni bimba, a seconda del tempo medio di attenzione a cui è allenata.

Il training segue le seguenti fasi:

- La Fase 0 prevede una familiarizzazione della partecipante con lo strumento e l'apprendimento causa-effetto. I partecipanti sono esposti a tre scenari distinti (scoppiare i palloncini, colorare una tela e fare le bolle), in ciascuno dei quali qualsiasi movimento generalizzato della parte superiore del corpo, anche involontario, determinerà animazioni specifiche nello schermo. Per ogni scenario, vengono effettuate tre richieste di movimento e integrazione oculomotoria, per un totale di 9 attività di apprendimento in ogni sessione e una durata di 20 minuti.

- La Fase 1 introduce l'utilizzo della VR con oggetti di transizione e si divide in due parti:
 - a) Nella prima, i partecipanti devono raggiungere con la mano quattro oggetti diversi per tre volte ciascuno (2 strumenti musicali e 2 animali);
 - b) Nella seconda, sono richiesti 3 esercizi di apertura e separazione delle mani con l'obiettivo di aprire le tende di un sipario per vedere un video conosciuto dalle partecipanti.Ogni sessione di questa fase avrà una durata di 20 minuti. L'ordine di somministrazione della Fase 1, è randomizzata e può essere svolta consecutivamente o con una pausa tra le due parti.
- La Fase 2 prevede l'utilizzo della VR senza l'ausilio di oggetti e si divide a sua volta nelle due parti descritte per la Fase 1, per la durata di 20 minuti per ogni sessione.

Il software si presenta ai caregiver con un'interfaccia semplice, mediante la quale è possibile avviare il tipo di sessione richiesto per la paziente (Baseline, Fase 0 o Fase 1), interromperla, riprenderla e monitorare il suo stato di completamento. Ad ogni avvio, viene richiesto come prima cosa il nome del soggetto e per ognuno viene creato un file contenente le impostazioni ad esso associate, che verranno caricate automaticamente ad ogni successivo utilizzo ed eventualmente aggiornate.



Figura III - Menù principale

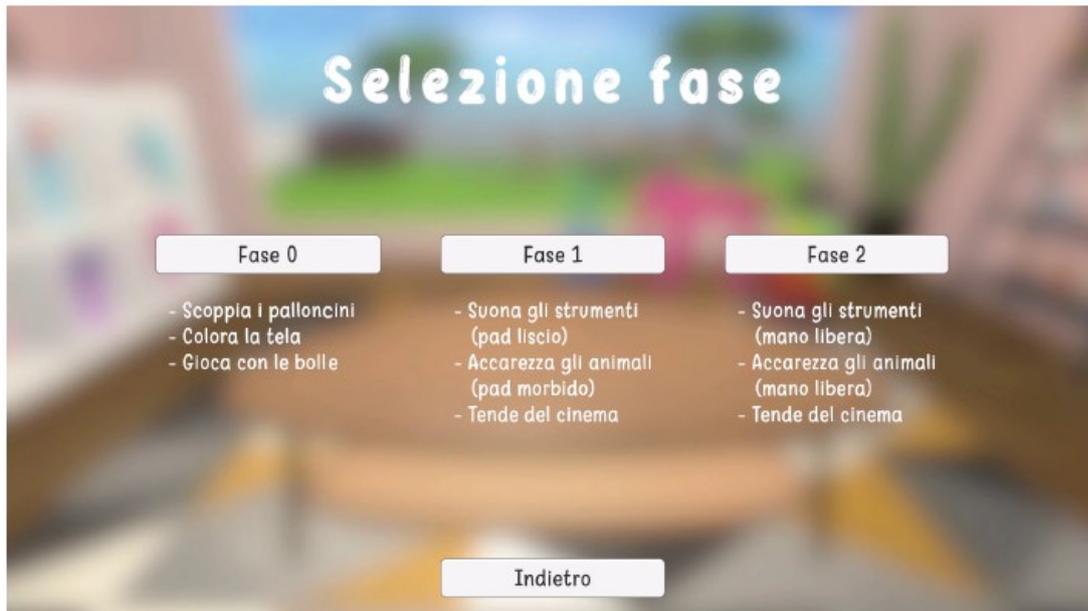


Figura IV - Menù di selezione fase

Durante gli esercizi della **Fase 0**, i soggetti acquisiscono familiarità con l'interazione tramite avatar attraverso tre esercizi causa-effetto:

1. Il primo di questi si svolge in un giardino e prevede l'emissione di palloncini che dal terreno fluttuano lentamente verso il cielo. L'obiettivo è colpire i palloncini con le mani per scoppiarli, generando un suono ed un effetto visivo che enfatizzano il successo;
2. Nel secondo l'ambientazione si sposta su una parete della stanza con una grande lavagna bianca appesa. In seguito alla richiesta della voce narrante di disegnare su di essa, il sistema proietterà le posizioni delle mani sul piano ed inizierà a generare delle tracce colorate guidate dai movimenti delle mani, mentre il colore sarà automaticamente variato in modo randomico dal sistema. Per stimolare le pazienti ad effettuare movimenti e ad effettuarne di ampi, il sistema traduce in segno solamente gli spostamenti delle mani fatti con sufficiente energia. Nell'interfaccia utente dedicata al caregiver è presente un pulsante per cancellare il contenuto della lavagna, in modo da rendere nuovamente facilmente individuabili nuovi tratti;
3. Il terzo si svolge all'interno di una stanza da bagno, davanti ad una vasca piena d'acqua e contenente alcuni giocattoli galleggianti. In questo caso, il movimento libero delle mani nello spazio, se sufficientemente energico, genera l'emissione di bolle che fluttuano nell'ambiente circostante prima di cadere verso il basso e sparire.



Figura V - Menù degli esercizi di Fase 0

Gli esercizi facenti parte della **Fase 1** e della **Fase 2**, invece, si suddividono tra quelli dedicati alla riabilitazione delle azioni di reaching e di tocco e quelli rivolti alla separazione delle mani. I primi si svolgono all'interno di una stanza virtuale, che rappresenta una stanza dei giochi al cui centro è posizionato un tavolino ovale, circondato da due scaffalature contenenti giocattoli e bambole. Di fronte al tavolino, una grande finestra permette di ammirare il giardino antistante, caratterizzato da piccoli alberi, un tavolo da esterno con sedie e una poltrona-sacco. Nel primo blocco di esercizi di reaching, il giocatore è collocato all'interno della stanza, di fronte al tavolino. Su di esso sarà disposto uno strumento musicale (una tastiera, una coppia di maracas o un tamburo) e una voce guida istruirà il soggetto a toccare gli strumenti in modo da produrre musica. Nel secondo blocco di esercizi di reaching invece, ambientato nello scenario del giardino, il partecipante si trova di fronte a uno di tre animali modellati in stile cartoonesco (un pastore tedesco, un bassotto o un gatto) e la voce narrante suggerirà di avvicinare la mano all'animale per accarezzarlo, generando così una reazione uditiva e visiva. Durante la Fase 1, il contatto tra mano e target viene confermato solamente nel momento in cui la mano reale tocca uno dei due pad collegati al dispositivo Click4All; mentre per la Fase 2, non vi sono parti fisiche intermedie ed il contatto viene confermato nel momento in cui la mano virtuale della paziente entra in contatto con il modello 3D del target.

Gli esercizi dedicati al condizionamento delle stereotipie manuali si svolgono invece all'interno di un piccolo teatrino, sul cui sfondo vengono proiettati video di gradimento specifici per ciascuna paziente. Nel momento in cui sono presenti le stereotipie sulla linea mediana, la visibilità è limitata dal sipario e il suono è attenuato. Il gesto di separazione determina l'apertura del sipario, migliorando così la qualità di fruizione del video. Il sipario rimane aperto fintanto che le mani restano a una distanza sufficiente tra loro e non entrano in contatto con altre parti del corpo. La separazione delle mani è determinata in ogni fase esclusivamente attraverso i dati acquisiti dalla telecamera e i parametri preimpostati relativi alla distanza minima e al tempo minimo di separazione.



Figura VI - Menù degli esercizi di Fase 1 e 2

Nel momento in cui un esercizio viene selezionato, il programma avvia il collegamento con la telecamera e verrà presentata una schermata come quella in Figura VII, contenente al centro la sagoma di una bimba. Il disegno deve essere utilizzato per regolare, se necessario, l'inquadratura della telecamera che sarà visibile come sfondo. Si suggerisce di allineare il volto della paziente con quello del disegno e di inclinare il dispositivo in modo tale che anche gli arti superiori siano ben visibili sul tavolo.



Figura VII - Guida all'inquadratura

Inoltre, se l'esercizio avviato richiede l'utilizzo dei pad conduttivi, dopo il loro posizionamento sul tavolo, sarà necessario comunicare al software la distanza concordata con le terapisti AIRETT, in modo tale che esso possa mostrare i target virtuali ad una distanza consona. Per farlo si utilizza l'interfaccia mostrata in Figura VIII.

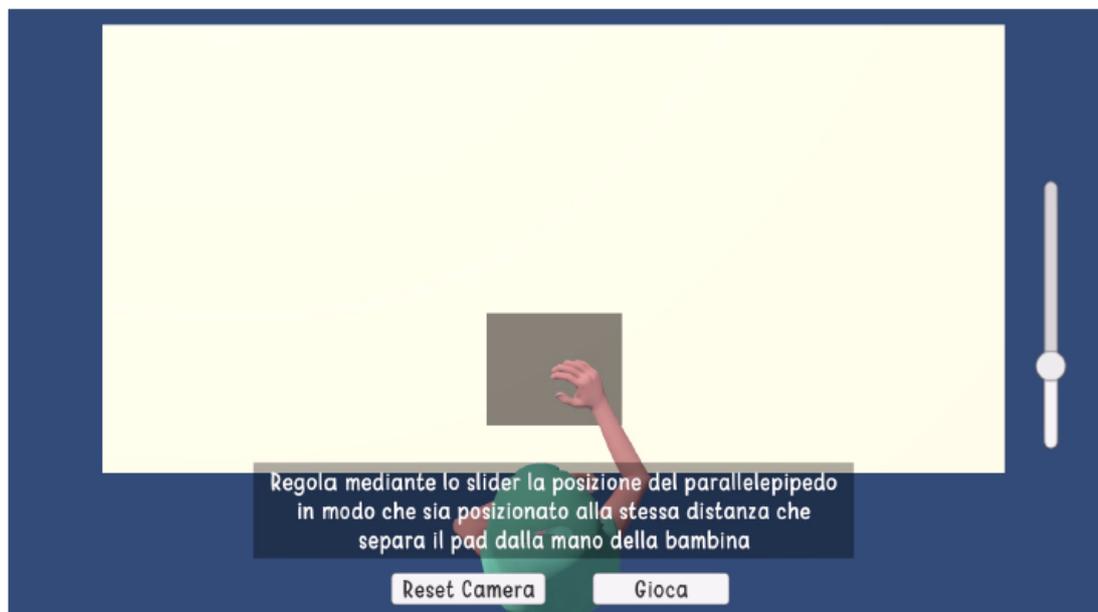


Figura VIII - Interfaccia di calibrazione dei pad

Durante gli esercizi l'intervento richiesto dal software da chi assiste le pazienti consisterà nel monitorare queste ultime e marcare l'inizio di ogni ripetizione in base al comportamento ed alla concentrazione dei soggetti. I caregivers possono inoltre, se necessario, modificare alcuni parametri di funzionamento, come ad esempio il tempo minimo per cui le pazienti debbano mantenere le mani separate per registrare un successo, e possono inserire video personalizzati da visualizzare durante gli esercizi di condizionamento delle stereotipie.

Ogni volta che un esercizio all'interno di una sessione viene completato, il programma produce un file contenente un riassunto del suo andamento ed alcune misurazioni effettuate in modo automatico. È possibile, inoltre, attivare il log continuo dei movimenti del soggetto e selezionare in particolare di quali giunti corporei registrare le posizioni.

5.6 Posizionamento della strumentazione e delle pazienti

Il sistema dimostra una sufficiente robustezza rispetto a variazioni nell'ordine dei centimetri e si calibra automaticamente all'avvio di ciascuna sessione. Tuttavia, in presenza di variazioni significative, potrebbero sorgere difficoltà e/o instabilità nel rilevamento dei movimenti, che potrebbero compromettere il coinvolgimento delle utilizzatrici. Pertanto, è opportuno posizionare la strumentazione e le pazienti come segue. Le partecipanti sono accomodate su un tavolo posizionato a una distanza approssimativa di 150 cm dal monitor, centrato orizzontalmente rispetto ad esse. A circa 50 cm dal monitor (e quindi a circa 100 cm dal soggetto), è posta la telecamera ZED Mini, la cui inquadratura deve contenere chiaramente il tronco e gli arti superiori della paziente, in modo tale da permettere una corretta e stabile individuazione del corpo e dei suoi movimenti. Davanti alla paziente, con distanza misurata tramite carta millimetrata, è posizionato il pad, ancorato al tavolo mediante ventose.

L'altezza del setup può essere adattata in base alla statura della paziente, alla libertà di movimento del monitor e al mobilio disponibile. Tuttavia, è essenziale rispettare due condizioni: l'altezza degli occhi deve coincidere con quella del centro dello schermo, e la telecamera non deve essere soggetta ad occlusioni né deve ostacolare in modo significativo la visualizzazione. Indicativamente, la linea occhi-centro monitor deve avere un'altezza di circa 120 cm, la telecamera 100 cm e il tavolo d'appoggio 80 cm.

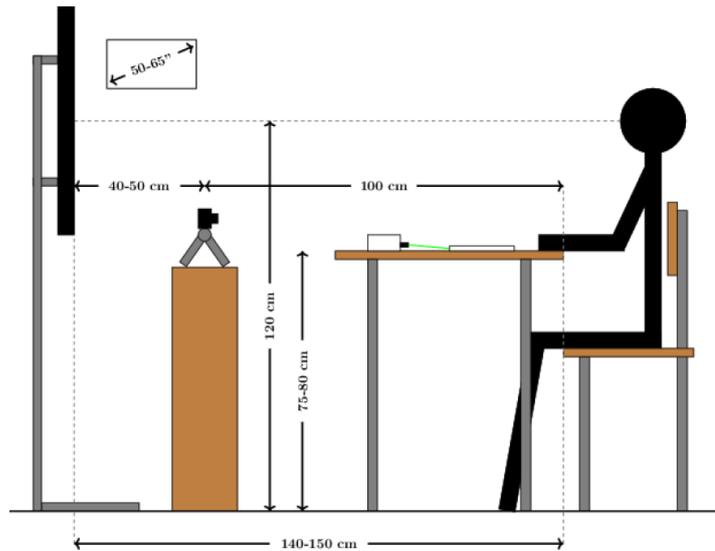


Figura IX - Rappresentazione grafica del setting

5.7 Svolgimento delle sessioni di training

Per ogni sessione di training, i caregivers devono posizionare la strumentazione e la partecipante così come appreso durante la formazione.

Durante il training, ogni esercizio è inizialmente svolto con guida fisica totale e con istruzione verbale da parte del caregiver, dopodiché viene concesso un tempo massimo di 120 secondi per completare il task. All'interno di questo intervallo, ogni 10 secondi viene riprodotto un suono di richiamo per mantenere l'attenzione focalizzata sullo schermo e dopo i primi 60 secondi viene ripetuto quale è il compito richiesto dalla voce. Se trascorsi i 120 secondi la partecipante non avrà ottenuto alcun successo, l'assistente virtuale proporrà di effettuare il gesto in modo guidato, richiedendo l'intervento del caregiver.

Il training prevede una sequenzialità progressiva tra le varie fasi del training (vedi par. 5.4 Tempi di valutazione), in quanto il partecipante passa da una all'altra nel momento in cui nell'abilità allenata raggiunge il criterio di padronanza di 3 performance corrette per 3 sessioni consecutive.

5.8 Analisi statistica

I dati raccolti soddisfano i requisiti necessari di normalità e omogeneità delle varianze, verificati rispettivamente con il test di Shapiro-Wilk e il test di Levene. Per questo motivo, l'analisi statistica ha impiegato test parametrici.

La valutazione degli effetti del trattamento in VR è stata svolta confrontando le misure di outcome a T1 e a T2 utilizzando un t-test per campioni appaiati. Inoltre, per la

valutazione dei progressi ottenuti dalle partecipanti durante tutto il training, è stata utilizzata un'ANOVA a misure ripetute, includendo i dati estratti dalle 10 sessioni supervisionate. È stata successivamente effettuata un'analisi *post-hoc* per dati accoppiati, per esplorare più in dettaglio la significatività delle differenze rilevate, prendendo in considerazione specifici time points: tra SS1 e SS5, tra SS5 e SS10, tra SS1 e SS10. Per queste analisi, i *p-value* sono stati corretti con il metodo di Bonferroni, per ridurre il rischio di errori di Tipo I dovuti a confronti multipli.

6. RISULTATI

6.1 Campione

Per valutare gli effetti che un programma riabilitativo, condotto in un ambiente virtuale, possa determinare sulla motricità fine di soggetti con RTT sono stati reclutati 10 soggetti sani di sesso femminile. L'età media dei soggetti era di $16,8 \pm 10,9$ anni e la dominanza manuale era in 8 casi destra e in 2 sinistra. I dati clinico-demografici e l'analisi descrittiva del campione sono sintetizzati rispettivamente nella Tabella I e nella Tabella II. Tutte le partecipanti hanno completato il training.

Soggetto	Età	Dominanza manuale
1	10	Dx
2	28	Dx
3	28	Dx
4	5	Sn
5	33	Sn
6	8	Dx
7	15	Dx
8	27	Dx
9	7	Dx
10	7	Dx

Tabella I - Caratteristiche clinico-demografiche del campione

	GAIRS	RARS	DOWNS
N	10	10	10
Media	20.2	69.3	2.40
Mediana	19.5	68.5	2.00
Deviazione standard	2.38	9.85	0.516
Minimo	17.9	55.0	2
Massimo	24.3	89.5	3

Tabella II – Analisi descrittiva del campione. RARS: Rett Assessing Rating Scale; GAIRS: Global Assessment and Intervention in Rett Syndrome

La valutazione pre e post test dell'indice di Temudo a riposo mostra un miglioramento statisticamente significativo nella frequenza ($t_9 = 3.24$, $p < .01$), ma non nell'intensità ($t_9 = 2.29$, $p > .05$). Nella Tabella III sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

	TIMING	MEDIA	N	DEV. STD.	ERR. STD. MEDIA	p-value
TEMUDO (F)	T1	24.30	10	13.450	4.253	p<.01
	T2	15.30	10	10.467	3.310	
TEMUDO (I)	T1	216.20	10	110.490	34.940	n.s.
	T2	143.00	10	49.212	15.562	

Tabella III - Analisi descrittiva pre e post trattamento dell'indice di Temudo per le sezioni frequenza (Temudo (F)) e intensità (Temudo (I)). Il p-value riportato è relativo a t-test per misure ripetute.

6.2 Parametri di misura fino-motori

6.2.1 Reaching

Numero di performance corrette eseguite in modo autonomo

Il trend è significativo ($F(9,81) = 4.47$, $p < .001$). Le partecipanti hanno avuto un miglioramento tra la SS 1 e la SS 5 ($t_9 = -2.32$, $p < .05$) e complessivamente tra la SS 1 e la SS 10 ($t_9 = -4.25$, $p < .05$), mantenendo poi lo stesso andamento, con un miglioramento tra la fase 5 e 10 non significativo. Nella Tabella IV sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	6.55	10	3.73
2	7.25	10	2.97
3	8.35	10	3.03
4	8.40	10	3.03
5	8.60	10	3.17
6	8.30	10	3.25
7	8.60	10	3.32
8	8.60	10	2.79
9	9.30	10	3.25
10	8.65	10	3.15

Tabella IV - Analisi descrittiva del numero di Performance corrette nel task di Reaching.

Tempo di reazione motoria alla richiesta (CT)

Gli effetti sono significativi ($F(9,81)= 15.87, p<.001$) e si osserva un calo drastico del parametro. Il test t per campioni appaiati mostra una differenza statisticamente significativa tra la SS 1 e la SS 5 ($t_9= 5.6, p<.001$), tra la SS 1 e la SS 10 ($t_9= 7.34, p<.001$), e tra la SS 5 e la SS 10 ($t_9= 6.29, p<.001$). Nella Tabella V sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	56.36	10	23.57
2	48.43	10	25.08
3	47.71	10	24.55
4	44.41	10	20.21
5	39.78	10	20.86
6	37.68	10	20.69
7	33.79	10	21.42
8	32.34	10	20.16
9	29.90	10	18.65
10	24.69	10	14.73

Tabella V - Analisi descrittiva del Coincident Timing nel task di Reaching.

Estensione massima in avanti del braccio dominante

Il trend non è stato significativo, mostrando un andamento stabile del parametro (Tabella VI). Esso potrebbe essere dovuto alla variabilità individuale e la complessità del parametro, che è influenzato da postura e retrazioni esistenti. Il test t per campioni appaiati mostra una significatività tra la SS 1 e la SS 10 ($t_9 = 2.66$, $p < .05$).

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	0.400	10	0.115
2	0.449	10	0.106
3	0.409	10	0.105
4	0.442	10	0.115
5	0.439	10	0.099
6	0.437	10	0.082
7	0.425	10	0.118
8	0.438	10	0.102
9	0.387	10	0.139
10	0.466	10	0.123

Tabella VI - Analisi descrittiva dell'estensione massima raggiunta con il braccio dominante nel task di Reaching

6.2.2 Coordinazione bimanuale

Numero di performance corrette eseguite in modo autonomo

Il numero di performance corrette è aumentato in modo statisticamente significativo ($F(9,81) = 14.57$, $p < .001$). L'analisi per campioni appaiati mostra un miglioramento significativo tra la SS 1 e la 5 ($t_9 = 3.82$, $p < .05$), tra la SS 1 e la SS 10 ($t_9 = 9.43$, $p < .001$) e tra la SS 5 e la SS 10 ($t_9 = 2.21$, $p < .05$). La Tabella VII riporta l'analisi descrittiva del parametro:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	1.95	10	1.19
2	2.00	10	1.25
3	3.40	10	1.29
4	3.85	10	1.60
5	4.20	10	1.53

6	4.15	10	1.55
7	4.25	10	0.98
8	4.65	10	0.85
9	4.55	10	0.93
10	5.10	10	0.57

Tabella VII - Analisi descrittiva del numero di Performance corrette nel task di Coordinazione bimanuale.

Tempo di reazione motoria alla richiesta (CT)

Il parametro del coincident timing ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo nel campione, ($F(9,81) = 10.47, p < .001$).

Anche il test t per campioni appaiati ha mostrato un decremento tra le SS 1 e 10 ($t_9 = 4.25, p < .05$), tra le SS 1 e 5 ($t_9 = 2.83, p < .05$) e tra le SS 5 e 10 ($t_9 = 2.86, p < .05$). Nella Tabella VIII sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	56.86	10	29.72
2	48.81	10	25.55
3	43.64	10	24.12
4	42.45	10	25.30
5	42.92	10	29.00
6	34.54	10	23.34
7	31.68	10	22.07
8	27.55	10	25.55
9	27.07	10	24.77
10	24.51	10	23.55

Tabella VIII - Analisi descrittiva del Coincident Timing nel task di Coordinazione bimanuale.

Tempo medio di mantenimento delle mani separate

Il tempo di mantenimento delle braccia aperte non ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi (Tabella IX).

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	14.49	10	14.07
2	19.86	10	15.79
3	15.14	10	15.83

4	24.41	10	19.72
5	27.01	10	32.26
6	19.38	10	16.01
7	13.46	10	10.77
8	16.12	10	9.64
9	21.80	10	14.17
10	18.71	10	12.44

Tabella IX - Analisi descrittiva del Tempo medio di mantenimento delle mani separate nel task di Coordinazione bimanuale.

6.3 Parametri relativi all'autonomia del comportamento

Numero di richiami di attenzione/contenimento fisico

È stata applicata l'analisi della varianza (ANOVA) a misure ripetute per vedere l'evoluzione del numero di richiami attentivi (Tabella X) ed è emersa una differenza significativa a carico della variabile fasi ($F(9,81) = 6.44, p < .001$). Si è analizzato più nel dettaglio se il decremento fosse significativo anche nelle SS intermedie ed è emerso che la SS 1 rispetto alla 5 presentava ($t_9 = 2.26, p < .05$). Anche tra la SS 5 e la SS 10 si osserva un decremento significativo con ($t_9 = 2.93, p < .05$). Il contenimento fisico, invece, non è mai stato necessario; pertanto, non è stato considerato ai fini dell'analisi.

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	35.80	10	28.37
2	37.60	10	28.45
3	35.80	10	26.05
4	34.70	10	24.43
5	28.00	10	22.06
6	26.60	10	22.23
7	23.20	10	18.88
8	20.70	10	15.83
9	20.40	10	14.89
10	17.90	10	13.44

Tabella X - Analisi descrittiva del numero di Richiami attentivi.

Intensità delle stereotipie durante il Reaching

Applicando la stessa analisi all'intensità del comportamento delle stereotipie si registra un decremento significativo ($F(9,81) = 2.17, p < .05$). È stato eseguito il test t per campioni appaiati, il quale dimostra che non ci sono differenze nelle prime 8 SS, ma solamente rispetto alle ultime 2 con ($t_9 = -3.11, p < .05$). Nella Tabella XI sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	127.10	10	100.87
2	140.50	10	137.76
3	133.70	10	104.00
4	121.10	10	103.21
5	117.80	10	100.45
6	122.20	10	102.06
7	118.40	10	99.17
8	119.90	10	108.34
9	105.60	10	97.77
10	82.80	10	73.48

Tabella XI - Analisi descrittiva dell'indice di Temudo parametro Intensità nel task di Reaching.

Frequenza delle stereotipie durante il Reaching

Gli effetti sono significativi ($F(9,81) = 2.8, p < .01$). È stato applicato il test t per campioni appaiati che ha mostrato una differenza tra fasi significativa tra la SS 5 e la SS 10 con ($t_9 = 2.27, p < 0.5$). I dati di trend mostrano un decremento (Tabella XII), ma a causa della variabilità individuale molto alta questo valore non è statisticamente significativo. Nella tabella seguente sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	13.60	10	13.37
2	15.00	10	15.27
3	13.90	10	12.70
4	12.00	10	9.50
5	11.70	10	8.80
6	11.70	10	9.25

7	10.90	10	9.02
8	11.00	10	9.78
9	9.80	10	8.31
10	7.50	10	5.70

Tabella XII - Analisi descrittiva dell'indice di Temudo parametro Frequenza nel task di Reaching.

Intensità delle stereotipie durante la Coordinazione bimanuale

L'andamento del parametro intensità della scala Temudo è diminuito drasticamente, con un miglioramento significativo ($F(9,81)= 5.49, p<.001$). È stato applicato il test t per campioni appaiati che ha mostrato differenze statisticamente significative tra la SS 1 e la SS 5 ($t_9= 2.51, p<.05$), tra la SS 5 e la SS 10 ($t_9= 3.33, p<.05$), e tra la SS 1 e la SS 10 ($t_9= 1.96, p<.05$).

Nella Tabella XIII sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	255.00	10	123.86
2	240.90	10	130.34
3	200.20	10	136.37
4	198.80	10	129.07
5	169.50	10	122.15
6	162.40	10	115.65
7	137.60	10	77.93
8	119.40	10	71.81
9	102.50	10	71.78
10	101.70	10	77.46

Tabella XIII - Analisi descrittiva dell'indice di Temudo parametro Intensità nel task di Coordinazione bimanuale.

Frequenza delle stereotipie durante la Coordinazione bimanuale

Il parametro Frequenza della scala Temudo ha mostrato un miglioramento significativo con ($F(9,81)= 3.30, p<.05$).

È stato applicato il test t per campioni indipendenti che ha mostrato differenze statisticamente significative tra la SS 1 e la SS 10 ($t_9= -2.49, p<.05$), ma non tra la prima fase e la fase intermedia o tra la fase intermedia e l'ultima fase.

Nella Tabella XIV sono riportati i risultati dell'analisi descrittiva:

SESSIONE	MEDIA	N	DEV. STD.
1	15.80	10	9.57
2	16.20	10	11.45
3	14.10	10	10.35
4	14.60	10	8.68
5	13.90	10	10.63
6	12.20	10	8.46
7	10.90	10	5.02
8	9.10	10	3.81
9	8.80	10	4.78
10	7.80	10	4.64

Tabella XIV - Analisi descrittiva dell'indice di Temudo parametro Frequenza nel task di Coordinazione bimanuale.

6.4 Parametri relativi al benessere

Indice di Felicità

Per quanto riguarda l'Happiness Index, la variabile fasi non dimostra effetti significativi ($F(9,81) = 0.89$, $p = 0.53$). È positivo osservare che non si sia verificato un decremento della motivazione, bensì si osserva un effetto tetto dovuto al fatto che gli indici fossero alti fin dalla partenza.

6.5 Confronto VR e ECO

Reaching

Emerge un incremento nelle performance corrette (Tabella XV), che dall'analisi multivariata risulta maggiormente presente in VR piuttosto che in ECO ($F(1,9) = 5.44$, $p < .05$).

	TIMING	MEDIA	N	DEV. STD.
VR	T1	1.20	10	1.14
	T2	3.70	10	0.68
ECO	T1	1	10	0.82
	T2	2.50	10	1.19

Tabella XV - Analisi descrittiva pre e post trattamento del numero di Performance corrette VR/ECO nel task di Reaching.

Dalla Tabella XVI si osserva un decremento significativo del tempo della reazione motoria ($F(1,9)= 13.78$, $p<0.05$). Tuttavia, la condizione non appare significativa ($F(1,9)= 0.90$, $p<0.36$), denotando un miglioramento simile sia in VR che in ECO.

	TIMING	MEDIA	N	DEV. STD.
VR	T1	73.25	10	38.25
	T2	31.50	10	24.59
ECO	T1	85.60	10	40.03
	T2	49.70	10	40.59

Tabella XVI - Analisi descrittiva pre e post trattamento del Coincident Timing VR/ECO nel task di Reaching.

L'estensione durante il tocco non mostra differenza statisticamente significativa (Tabella XVII).

	MEDIA	N	DEV. STD.	ERR. STD. MEDIA
VR	0.427	10	0.164	0.052
ECO	0.479	10	0.108	0.034

Tabella XVII - Analisi descrittiva della Massima estensione raggiunta RV/ECO

Coordinazione bimanuale

Tramite l'analisi descrittiva (Tabella XVIII) si è rilevato un miglioramento delle performance. Tale incremento risulta statisticamente significativo ($F(1,9)= 47,08$, $p<.05$) ed omogeneo tra VR e ECO ($F(1,9)= 1,33$, $p>.05$).

	TIMING	MEDIA	N	DEV. STD.
VR	T1	0.30	10	0.48
	T2	1.40	10	0.52
ECO	T1	0.50	10	0.71
	T2	1.30	10	0.82

Tabella XVIII - Analisi descrittiva pre e post trattamento del numero di Performance corrette VR/ECO nel task di Coordinazione bimanuale.

Il Coincident Timing (Tabella XIX) mostra un miglioramento significativo in entrambe le condizioni ($F(1,0)= 21,03$, $p<0.05$), omogeneo tra VR e ECO ($F(1,0)= 12,81$, $p>0.05$).

	TIMING	MEDIA	N	DEV. STD.
VR	T1	106.44	9	33.85
	T2	26.2500	9	32.47
ECO	T1	98.67	9	37.90
	T2	77.44	9	49.00

Tabella XIX - Analisi descrittiva pre e post trattamento del Coincident Timing VR/ECO nel task di Coordinazione bimanuale.

Il tempo medio di mantenimento delle mani separate incrementa in entrambe le condizioni ($F(1,0)= 15,12, p<0.05$), ma il miglioramento risulta significativo solo nelle prime due SS.

	TIMING	MEDIA	N	DEV. STD.
VR	T1	2.95	10	5.02
	T2	15.55	10	11.76
ECO	T1	3.30	10	5.29
	T2	4.55	10	5.37

Tabella XX - Analisi descrittiva pre e post trattamento del Tempo di mantenimento delle mani separate VR/ECO nel task di Coordinazione bimanuale.

In sintesi, per quanto riguarda i parametri fino-motori sono stati misurati effetti significativi nel numero di performance corrette e nel CT sia nel reaching che nella coordinazione bimanuale. I parametri relativi all'autonomia del comportamento hanno rilevato un decremento significativo sia nel numero di richiami attentivi che nell'indice di Temudo, anche se quest'ultimo risulta maggiormente impattato nel compito di coordinazione bimanuale. Da ultimo, la maggior parte dei parametri misurati si sono modificati in modo omogeneo tra la VR e la modalità ECO, denotando la generalizzazione effettuata dalle partecipanti ai loro contesti di vita.

7. DISCUSSIONE

La riabilitazione di soggetti con RTT è fondamentale per mantenere le funzioni residue e prevenire il peggioramento, con lo scopo di favorire la migliore qualità di vita possibile (Lotan & Ben-Zeev, 2006). Tuttavia, essa risulta particolarmente complessa e frustrante a causa della presenza di componenti disprassiche e movimenti stereotipati che influiscono negativamente sul controllo motorio. Pertanto, è emersa la necessità di esplorare nuove modalità e strategie riabilitative, tra cui la VR che è dimostrato favorisca la partecipazione e la motivazione (Parsons, Rizzo, Rogers, & York, 2009). Pertanto, il presente progetto scientifico ha indagato i possibili effetti di un programma riabilitativo condotto in un ambiente virtuale su soggetti con RTT, focalizzandosi sulla motricità fine. In collaborazione con genitori e caregivers, il training è stato svolto negli ambienti in cui le bambine e le ragazze trascorrono la maggior parte del loro tempo (casa o scuola), favorendo la motivazione e la partecipazione (Fonzo, Dirico, & Corrado, 2020) (Kinnunen, Jeglinsky, Vänskä, Lehtonen, & Sipari, 2021).

Per quanto concerne i parametri di misura fino-motori, a livello di reaching, si è osservato un miglioramento a T2 nello svolgimento del task di tocco in modalità ECO, soprattutto in termini di tempo di reazione motoria alla richiesta e di tempo medio di esecuzione totale del movimento. Infatti, entrambi i parametri sono notevolmente diminuiti, evidenziando come le partecipanti diventino progressivamente più attive all'interno di un setting favorevole e per loro stimolante (Stasolla & Caffò, Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program, 2013). Si è, inoltre, osservato rispetto alla baseline un incremento statisticamente significativo nel numero di performance corrette e un aumento della distanza media raggiunta dalle partecipanti. Non viene invece rilevato un miglioramento dell'estensione del gomito significativo. Ciò potrebbe essere dovuto all'alterazione del tono muscolare agli arti, che nei soggetti con RTT viene influenzato dalle stereotipie (Hagberg, Clinical manifestations and stages of Rett Syndrome, 2002).

Rispetto, invece, alla coordinazione bimanuale, emerge un miglioramento statisticamente significativo sia nel numero di performance corrette che nel coincident timing. Il tempo medio di mantenimento delle mani separate non ha mostrato

miglioramenti statisticamente significativi. In relazione al parametro della distanza media tra le mani si è rilevato un miglioramento nell'abduzione della spalla.

I risultati raggiunti nel reaching e nella coordinazione bimanuale confermano la letteratura esistente (Mraz, et al., 2016), in quanto sottolineano come i movimenti ripetitivi e complessi richiesti dal software "Stanza Virtuale 2.0" promuovano cambiamenti significativi a livello delle competenze motorie. In aggiunta, il miglioramento motorio ha promosso l'utilizzo funzionale degli arti superiori all'interno di attività quotidiane (Mraz, et al., 2016) (Stasolla, et al., 2015), come si evince dal miglioramento delle performance anche in modalità ECO.

In riferimento ai parametri relativi all'autonomia del comportamento, invece, è emerso un miglioramento significativo nell'indice di gravità delle stereotipie (Temudo, et al., 2007) sia in termini di intensità che di frequenza, coerentemente con quanto riscontrato nella letteratura internazionale (Mraz, et al., 2016) (Stasolla & Caffò, Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program, 2013) (Stasolla, et al., 2015). La diminuzione delle diverse forme di autostimolazione come i comportamenti stereotipati è, inoltre, correlata ad una loro sostituzione con comportamenti positivi e adattivi (Stasolla & Caffò, Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program, 2013) come emerge dal miglioramento dei parametri di misura fino-motori. Questo risultato è particolarmente rilevante considerando la natura involontaria delle stereotipie nella RTT (Temudo, et al., 2007), che le rende difficili da controllare volontariamente. Si riporta, in aggiunta, una differenza significativa riguardante il numero di richiami attentivi, con un decremento progressivo tra le sessioni.

Infine, per quanto riguarda i parametri relativi al benessere, la variabile fasi non dimostra effetti significativi, bensì un effetto tetto dovuto al fatto che gli indici fossero alti fin dal T1 ed è positivo osservare che non si sia verificato un decremento della motivazione delle partecipanti con l'avanzare del training. I dati, in linea con la letteratura, hanno mostrato un effetto positivo sull'Happiness Index rispetto alla fase di baseline (Stasolla, et al., 2015), strettamente correlato con le performance progressivamente raggiunte (Stasolla, O., Perilli, & V., 2019). Tale risultato può essere interpretato in relazione al piacere delle partecipanti per le sessioni di training, durante le quali erano esposte a stimoli motivanti (Stasolla & Caffò, Promoting adaptive

behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program, 2013). Infatti, le partecipanti sono risultate nella maggioranza dei casi positivamente coinvolte nelle attività e hanno mostrato uno stato di benessere tramite sorrisi, triangolazione con il caregiver e qualche vocalizzazione. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante per l'impatto che ciò potrebbe avere sulla loro qualità di vita (Stasolla & Caffò, Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program, 2013).

“Stanza Virtuale 2.0” ha quindi permesso alle partecipanti di sperimentare la motricità fine in un setting sicuro e controllato, in cui erano accompagnate dai propri caregivers. L'utilizzo di un software di VR, realizzato per le loro specifiche esigenze, potrebbe aver consentito ad ognuna di loro di provare l'effetto che l'attivazione motoria può avere, intensificandone l'effetto che la loro azione avrebbe avuto nella realtà. Ciò avrebbe quindi promosso la ripetizione e, di conseguenza, l'apprendimento del task. Inoltre, esso è stato progettato inserendo stimoli visivi e uditivi motivanti che fungessero da rinforzatori positivi, oltre che alcuni facilitatori come i suoni di richiamo automatici, che favoriscono una maggiore concentrazione nell'attività senza essere confusivi come quelli verbali prodotti dai caregivers.

Sebbene questo studio abbia fornito risultati promettenti, sono state rilevate diverse limitazioni. In primo luogo, i risultati ottenuti non possono essere generalizzati a causa della piccola dimensione del campione, alla sua eterogeneità in termini di età anagrafica e alla mancanza di un gruppo di controllo. Tuttavia, dal momento che la RTT è una malattia genetica rara, può essere difficile reclutare un ampio gruppo di partecipanti in linea con i criteri di inclusione e di esclusione prestabiliti. Inoltre, il presente progetto si configura come uno studio pilota, che quindi non mira a valutare l'efficacia di un intervento, bensì a produrre dati utili per la progettazione e l'implementazione di futuri studi di efficacia su scala più ampia. In secondo luogo, i malfunzionamenti tecnici avvenuti durante alcune sessioni di training potrebbero aver comportato una modifica alla procedura sperimentale ed influito negativamente sulla performance e sul benessere della partecipante. Tale aspetto è stato rilevato anche nello studio di (Mraz, et al., 2016) e dimostra una possibile limitazione all'utilizzo della tecnologia. Da ultimo, la natura ripetitiva dei task, se svolti per lungo periodo, potrebbe causare monotonia e rischiare di abbassare la motivazione. Pertanto, sarebbe

opportuno che gli stimoli venissero adattati sulla base del modificarsi degli interessi delle partecipanti (Stasolla & Caffò, Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program, 2013).

8. CONCLUSIONI

In conclusione, sulla base dei risultati ottenuti e delle criticità riscontrate, si ritiene che il presente progetto scientifico aggiunga nuove evidenze a supporto dell'utilizzo della VR come intervento riabilitativo agli arti superiori per i soggetti con RTT. Infatti, esso ha promosso un miglioramento significativo della motricità fine, soprattutto in termini di tempi di reazione e di numero di performance corrette, una riduzione in intensità e frequenza delle stereotipie manuali e un maggiore benessere globale.

Sebbene i risultati siano promettenti, si ritengono necessarie ulteriori ricerche con un campione più ampio per stabilire gli effetti della VR agli arti superiori in termini di efficacia. Inoltre, potrebbe essere opportuno indagare il dosaggio in termini di cadenza e durata del training, al fine di massimizzare la qualità dell'intervento e fornire indicazioni pratiche al suo impiego. Infine, si potrebbero approfondire gli effetti a lungo termine di questa tipologia di interventi, per determinarne i reali risvolti sulla qualità della vita delle persone con RTT e dei loro familiari.

Bibliografia

- Aida, J., Chau, B., & Dunn, J. (2018). Immersive virtual reality in traumatic brain injury rehabilitation: a literature review. *NeuroRehabilitation*, 42(4), 441-448.
- Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature genetics*, 23(2), 185-188.
- Bevilacqua, R., Maranesi, E., Riccardi, G., Donna, V., Pelliccioni, P., Luzi, R., & al., e. (2019). Non-immersive virtual reality for rehabilitation of the older people: a systematic review into efficacy and effectiveness. *J Clin Med*, 8(11), 1882.
- Carter, P., Downs, J., Bebbington, A., Williams, S., Jacoby, P., Kaufmann, W., & Leonard, H. (2010). Stereotypical Hand Movements in 144 Subjects with Rett Syndrome from the Population-Based Australian Database. *Movement Disorders*, 25(3), 282-288.
- Downs, J. A., Bebbington, A., Jacoby, P., Msall, M., Mcilroy, O., Fyfe, S., . . . Leonard, H. (2008). Gross motor profile in Rett Syndrome as determined by video analysis. *Neuropediatrics*, 39(4), 205-210.
- Downs, J., Bebbington, A., Jacoby, P., Williams, A.-M., Ghosh, S., Jaufmann, W. E., & Leonard, H. (2010). Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(9), 817-823.
- Fonzo, M., Dirico, F., & Corrado, B. (2020). Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sciences*, 10(7), 410.
- Fu, C., Armstrong, D., Marsh, E., Lieberman, D., Motil, K., Witt, R., . . . Benke, T. (2020). Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Paediatrics Open*, 4(1).
- Hagberg, B. (2002). Clinical manifestations and stages of Rett Syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 8, 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*, 14(4), 471-479.
- Katz, D. M., Bird, A., Coenraads, M., Gray, S. J., Menon, D. U., Philpot, B. D., & Tarquinio, D. C. (2016). Rett Syndrome: Crossing the Threshold to Clinical Translation. *Trends in Neurosciences*, 39(2), 100-113.
- Lancioni, G. (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., Alberti, G., Perilli, V., . . . Groeneweg, J. (2014). People with multiple disabilities learn to engage in occupation and work activities with the support of technology-aided programs. *Research in Developmental Disabilities, 35*, 1264-1271.
- Lotan, M. (2006). Rett syndrome. Guidelines for individual intervention. *The Scientific World Journal, 6*, 1504-1516.
- Lotan, M., & Ben-Zeev, B. (2006). Rett Syndrome. A Review with Emphasis on Clinical Characteristics and Intervention. *THE Scientific World Journal, 6*, 1517-1541.
- Mraz, K., Eisenberg, G., Diener, P., Amadio, G., Foreman, M. H., & Engsborg, J. R. (2016). The effects of virtual reality on the upper extremity skills of girls with Rett syndrome: A single case study. *Journal of Intellectual Disability-Diagnosis and Treatment, 4*(3), 152-159.
- Neul, J., Kaufmann, W., Glaze, D., Christodoulou, J., Clarke, A., Bahi-Buisson, N., . . . Percy, A. (2010). Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Annals of Neurology, 68*(6), 944-950.
- Parsons, T. D., Rizzo, A. A., Rogers, S., & York, P. (2009). Virtual reality in paediatric rehabilitation: A review. *Developmental Neurorehabilitation, 12*(4), 224-238.
- Raspa, M., Bann, C. M., Gwaltney, A., Benke, T. A., Fu, C., Glaze, D. G., . . . Neul, J. L. (2020). Psychometric Evaluation of the Motor-Behavioral Assessment Scale for Use as an Outcome Measure in Rett Syndrome Clinical Trials. *American journal on intellectual and developmental disabilities, 125*(6), 493-509.
- Rett syndrome.* (2021). Tratto da Orphanet:
<https://www.orpha.net/en/disease/detail/778>
- Sahin, S., Kose, B., Aran, O. T., Agce, Z. B., & Kayihan, H. (2019). The Effects of Virtual Reality on Motor Functions and Daily Life Activities in Unilateral Spastic Cerebral Palsy: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *GAMES FOR HEALTH JOURNAL: Research, Development, and Clinical Applications, 9*(1), 45-52.
- Sindrome di Rett.* (s.d.). Tratto da Osservatorio Malattie Rare:
<https://www.osservatoriomalattierare.it/sindrome-di-rett-che-cose>
- Stasolla, F., & Caffò, A. O. (2013). Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program. *Research in Autism Spectrum Disorders, 7*, 1256–1272.
- Stasolla, F., O., C. A., Perilli, V., & V., A. (2019). Experimental Examination and Social Validation of a Microswitch Intervention to Improve Choice-Making

and Activity Engagement for Six Girls with Rett Syndrome. *Developmental Neurorehabilitation*, 22(8), 527-541.

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.

Temudo, T., Oliveira, P., Santos, M., Dias, K. C., Vieira, J., A, M., . . . Maciel, P. (2007). Stereotypies in Rett syndrome: analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations. *Neurology*, 68(15), 1183-1187.

Vieira, C., Ferreira da Silva Pais-Vieira, C., Novais, J., & Perrotta, A. (2021). Serious Game Design and Clinical Improvement in Physical Rehabilitation: Systematic Review. *JMIR Serious Games*, 9(3), e20066.

Zhang, L., Abreu, B. C., Masel, B., Scheibel, R. S., Christiansen, C. H., Huddleston, N., & Ottenbacher, K. J. (2001). Virtual reality in the assessment of selected cognitive function after brain injury. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 80(8), 597-604.